

E K F S

**Forschung fördern,
Menschen helfen.
2008 bis 2011.**

**AUGUST DREESBACH
VERLAG**

Impressum

Herausgeber:

Else Kröner-Fresenius-Stiftung,
Bad Homburg

Redaktion und Projektleitung:

Neumann & Kamp
Historische Projekte, München

Autorinnen / Autoren:

Ina Deppe, Michael Kamp,
Florian Neumann, Anna Pezold, München
www.historische-projekte.de

Grafische Gestaltung:

Philipp von Essen, Hamburg

Gesamtherstellung:

Mediengruppe Universal, München
Gesetzt aus der Monotype Bulmer,
gedruckt auf MunkenPolar

© August Dreesbach Verlag, München 2012

Alle Rechte vorbehalten

Printed in Germany

ISBN 978-3-940061-89-8

Inhalt

Einleitung	7
I – STIFTERIN UND STIFTUNG	10
1 – Die Stifterin Else Kröner	11
2 – Die Else Kröner-Fresenius-Stiftung	17
II – ABGESCHLOSSENE STIFTUNGSPROJEKTE	
2008 BIS 2011	24
1 – Nephrologie	25
Zur Prävention von Tuberkulose nach Nierentransplantation 26 Einfluss der HLA-MICA/B-Antigene auf Organfunktionen nach Nierentransplanta- tion 29 Wirkung von Immunsuppressiva auf Gefäßwandeigenschaften nach Nierentransplantation 32 Schädigungen tubulärer Transportmechanismen in Nieren nach Nierentransplantation 35 Mechanismen humoraler Reak- tivität bei Nierentransplantation 39 Zur Behandlung zystischer Nierener- krankungen 43 Die Bedeutung von Carnosinase-1 für Diabetes und seine Spätfolgen 46	
2 – Kardiovaskuläre Medizin	49
Genetische Faktoren bei essentieller Hypertonie 50 Kardiovaskuläre Erkran- kungen bei chronischem Nierenversagen 52 Psychosozialer Stress und Herz- Kreislauf-Erkrankungen 56 Die Bedeutung von Resistin und C-Peptid in der frühen Atherogenese 61 Aus fetalen Mauskardiomyozyten differenzierte Herzmuskelzellen in Slices vom Herzen der Maus 64 Regeneration von Blut- gefäßen 66 Untersuchung von Reperfusionsschäden nach Myokardinfarkt 70	
3 – Tumorimmunologie und Tumorthherapie	75
Forschungsprojekte zur akuten myeloischen Leukämie 76 Triom-Immunisie- rung bei chronischer lymphatischer B-Zell-Leukämie 81 Peptid-Vakzinierung	

für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie 85 Tumorbekämpfung mit Immune response modifier und Einzelstrang-RNA 89 Hochspezifische Neoantigene mikrosatellitenstabiler Karzinome 94 Die Produktion von spezifischen gegen Tumore gerichteten T-Zellen 97 Noninvasives Imaging des therapeutischen Erfolgs onkolytischer Viren 102 Fettsäure-bindende Proteine und Fettsäuresynthase im Nierenzellkarzinom 106

4 – Infektiologie 109
Die Rolle angeborener Immunität beim Hirnabszess 109 Therapierelevante Immunpathogenese des Hörschadens nach Pneumokokkenmeningitis 111 Zur Pathophysiologie von Chlamydieninfektionen 113

5 – Das Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin 117
Der Aufbau des EKFZ in den Jahren 2001 bis 2008 117 Das EKFZ in den Jahren 2008 bis 2011 122 Ausgewählte Forschungsprojekte 128

6 – Neonatologie 141
Studie zur Überprüfung der Validität eines spezifizierten Apgar-Score 141

7 – Ausbildung und Nachwuchsförderung 144
Else Kröner Memorial Award 144 Else-Kröner-Fresenius-Preis der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie 145 Else Kröner Memorial Stipendien 145 Else Kröner-FIRST-Stipendien 149 Das Hans Kröner-Graduiertenkolleg 150 Geplantes Graduiertenkolleg für Pharmazeuten (TRIP) 151 Else Kröner-Forschungskolleg 151 Else Kröner-Promotionskolleg 152 Else Kröner-Fresenius-Stiftungslehrstühle 153

8 – Humanitäre Förderprojekte 154
Friends of Padhar Germany e.V. 154 Mercy Ships Initiativen 156 Krankenhausbau in Haiti 160 Save the Children in Ruanda 162 Austauschprogramm Jimma University und LMU 164 Renovierungs- und Fortbildungsmaßnahmen in der Gebietsklinik Czernowitz 165 Jerusalem Foundation – Arbeit im Dienste der friedlichen Koexistenz 168 Stiftung Leben mit Krebs 170 Malteser Migranten Medizin Frankfurt 173

**III – DIE BEWILLIGTEN FÖRDERPROJEKTE
2008 BIS 2011 176**

IV – STIFTUNGSORGANE UND PERSONEN 188

Einleitung

1 Kamp M, Neumann F. Forschung Fördern, Menschen helfen. 25 Jahre Else Kröner-Fresenius-Stiftung. München: August Dreesbach Verlag; 2008.

2 Kamp M, Neumann F. Wer, wenn nicht wir. Else Kröner – Unternehmerin und Stifterin. München: August Dreesbach Verlag; 2010.

3 Mit dem Journal Impact Factor wird in regelmäßigen Abständen ermittelt, wie oft Artikel aus einer Fachzeitschrift in anderen Fachperiodika zitiert werden, wobei diese Zahl zu der Anzahl der anderen in der Zeitschrift veröffentlichten Artikel ins Verhältnis gesetzt wird. Dabei gilt: Je höher der Impact Factor, desto angesehener ist die Fachzeitschrift.

DIE ELSE KRÖNER-FRESENIUS-STIFTUNG hat im Jahr 2008 zu ihrem 25-jährigen Bestehen mit dem Buch „Forschung Fördern, Menschen helfen.“ einen Rückblick auf ihre Geschichte und die Entwicklung der Stiftungsarbeit vorgelegt.¹ Seit Erscheinen dieses ersten Buches konnte die Stiftung weiter wachsen und eine steigende Zahl hervorragender Forschungsarbeiten und humanitärer Projekte fördern. Sie blickt heute auf eine Vielzahl unterstützter Projekte zurück, mit denen der von Else Kröner intendierte Stiftungszweck im besten Sinne erfüllt wurde.

Das Leben der Stifterin und die Motive, die zur Stiftungsgründung führten, sowie die Stiftung selbst sind in einer Biografie von Else Kröner dargestellt. Diese hat die Stiftung im Jahr 2010 veröffentlicht. Die Publikation zeigt: Else Kröner und ihr Werk sind untrennbar mit dem Wirken der Stiftung verbunden.²

Gerne nehmen wir nun den Plan auf, der bereits in der Endphase der Arbeiten an der Stiftungsgeschichte reifte: in einem Turnus von drei Jahren ein Buch herauszubringen, in dem die wichtigsten Neuerungen in der Stiftungsentwicklung und herausragende, von der EKFS geförderte und in diesem Zeitraum abgeschlossene Projekte vorgestellt werden. Das erste dieser Bücher liegt hier nun vor. In ihm werden einige der Arbeiten vorgestellt, die im Zeitraum von Juli 2008 bis Juni 2011 abgeschlossen wurden. Während die Stiftung mit der Jubiläumspublikation vor allem die Bandbreite ihrer Arbeit aufgezeigt hat, verfolgt sie mit dem vorliegenden Band das Ziel, besonders erfolgreiche oder wirkungsvolle Projekte vorzustellen. Bei den medizinischen Projekten bilden die Veröffentlichungstätigkeit der geförderten Forscher und die Resonanz, die ihre Arbeiten in der Fachwelt erfahren haben, den Maßstab. Als eine grobe Bemessungsgrundlage dient dabei der Journal Impact Factor.³ Aus diesem Grund haben auch einige wenige Projekte, die kurz vor Sommer 2008 abgeschlossen worden sind, in das vorliegende Buch Eingang gefunden: Die Beiträge in renommierten Zeitschriften sind in einigen Fällen erst längere Zeit nach Abschluss der Forschungsarbeiten erschienen.

Bei den humanitären Projekten gibt es keinen entsprechenden Maßstab. Hier soll ein Eindruck von der Fülle der Aktivitäten vermittelt werden. Presereresonanz war kein vorrangiges Kriterium bei der Auswahl der Projekte.

Der Stiftung ist es im Berichtszeitraum gelungen, mit verschiedenen Initiativen in der medizinischen Ausbildungsförderung in Deutschland neue Akzente zu setzen. Den entsprechenden Aktivitäten der Stiftung ist ein eigenes Kapitel gewidmet.

Der Band wird durch ein Verzeichnis all jener Projekte abgerundet, die von der Else Kröner-Fresenius-Stiftung im Zeitraum von Juli 2008 bis Juni 2011 bewilligt worden sind.

I —

Stifterin und Stiftung

1 — Die Stifterin Else Kröner

¹ Ausführlich zur Biografie von Else Kröner: Kamp M, Neumann F. Wer, wenn nicht wir. Else Kröner – Unternehmerin und Stifterin. München: August Dreesbach Verlag; 2010.

HILFSBEREITSCHAFT UND ENGAGEMENT waren hervorstechende Eigenschaften von Else Kröner, geborene Fernau. Schon der Schülerin Else attestierten ihre Lehrerinnen in Zeugnissen eine ausgeprägte Offenheit für die Sorgen und Nöte ihrer Schulkameradinnen. Später, als Apothekerin und Geschäftsführerin des Bad Homburger Unternehmens Fresenius, war sie immer für die Menschen in ihrem privaten und beruflichen Umfeld da und half, wo sie nur konnte. Als Else Kröner mit Mitte 50 den Fortbestand des Unternehmens für den Fall ihres Todes regelte, entschied sie sich daher auch, ihr gesamtes Vermögen in die gemeinnützige Else Kröner-Fresenius-Stiftung einzubringen. Die Stiftung sollte bezeichnenderweise nicht nur ihr Lebenswerk bewahren, sondern zugleich dem Wohl der Allgemeinheit dienen – durch die Förderung des medizinischen Fortschritts und die Unterstützung von Menschen in Notlagen.¹

Else Fernaus Fürsorge für Menschen in Not wurzelt in ihrem Lebensweg. Sie kam am 15. Mai 1925 als Tochter des Kaufmanns Christoph Fernau und seiner Frau Therese zur Welt, die Haushälterin des Frankfurter Apothekers Dr. Eduard Fresenius und dessen Frau war. Als Christoph Fernau 1928 plötzlich und unerwartet starb, stand Therese Fernau mit der dreijährigen Tochter vor dem Nichts. Doch Dr. Eduard Fresenius und seine Frau halfen ihr. Sie beschäftigten Therese Fernau weiter und nahmen sich, selbst kinderlos geblieben, der kleinen Else wie einer eigenen Tochter an. Else Kröner hat dieses großzügige Handeln des Ehepaars Fresenius nie vergessen und es als Inspiration für ihr eigenes Tun begriffen.

Durch Dr. Fresenius und seine Frau wuchs Else Fernau in eine großbürgerliche Welt hinein, die ihr sonst verschlossen geblieben wäre. Dr. Fresenius stammte aus einer angesehenen Frankfurter Familie, die berühmte Persönlichkeiten hervorgebracht hat. Zu diesen gehörte Karl Remigius Fresenius. Er war Assistent des Chemie-Pioniers Justus Liebig gewesen und hatte 1847 in Wiesbaden ein eigenes chemisches Labor – das heutige Institut Fresenius – gegründet. Ein anderer Zweig der Familie, dem Dr. Eduard Fresenius zugehörte, hatte sich in Frankfurt auf die Pharmazie verlegt. Eduards Vater Johann Philipp



1912 gründete der Besitzer der Hirsch-Apotheke in Frankfurt am Main die „Dr. Eduard Fresenius chemisch-pharmazeutische Industrie“. Das Unternehmen bildet später die Voraussetzung für die Stiftungsgründung. Die Abbildung zeigt das Innere der Apotheke in den Gründungsjahren.

Fresenius hatte Ende des 19. Jahrhunderts die traditionsreiche Frankfurter Hirsch-Apotheke auf der Zeil erworben und sie bis zu seinem Tod 1911 mit großem Erfolg geführt. Aus dem Labor der Apotheke hat Dr. Eduard Fresenius 1912 das Unternehmen „Dr. Eduard Fresenius chemisch-pharmazeutische Industrie KG“ gegründet, dessen Firmensitz er 1934 nach Bad Homburg verlegte. Das Unternehmen machte sich vor allem mit Infusionslösungen, aber auch mit Hautsalben, Tees und dem Import von Insulin einen Namen.

Else Fernau verbrachte im Hause Fresenius eine behütete Kindheit. Diese Zeit, an die sie sich ihr ganzes Leben lang dankbar erinnerte, endete mit dem Zweiten Weltkrieg. Frankfurt wurde damals wiederholt bombardiert. Sowohl die Hirsch-Apotheke als auch das Wohnhaus von Dr. Fresenius wurden zerstört. Else Fernau, die 1943 ihr Abitur an der Schillerschule ablegte, absolvierte damals gerade ihr Pflichtjahr beim Reichsarbeitsdienst. Danach stand für sie die Berufswahl an. Sie wäre gerne Kunsthistorikerin oder Bibliothekarin geworden, doch war daran in Kriegszeiten nicht zu denken. Und überhaupt hatte Dr. Fresenius sie für seine Nachfolge in der Hirsch-Apotheke vorgesehen. Nach einem Praktikum in der Apotheke fand Else Fernau bald am Beruf der Apothekerin Gefallen und begann noch vor Kriegsende mit der Ausbildung zur Pharmazeutin. Sie hatte ihr Pharmazie-Studium gerade erst aufgenommen, als im Februar 1946 Dr. Eduard Fresenius starb. Else Fernau war von ihm zusammen mit ihrer Mutter Therese und der Prokuristin der Hirsch-Apotheke, Emilie Scheele, zur Erbin eingesetzt worden. Die drei Frauen mussten nun die provisorisch in einer Baracke betriebene Apotheke und das chemisch-pharmazeutische Unternehmen in Bad Homburg weiterführen, wobei sich die Erbegemeinschaft von Anfang an einig war, dass Else Fernau die Leitung beider Geschäfte übernehmen sollte. Else Fernau bemühte sich daher darum, ihr Studium möglichst schnell zum Abschluss zu bringen. Als sie 1951 ihr Examen in Erlangen abgelegt hatte, kehrte sie umgehend nach Frankfurt zurück. Mit gerade einmal 26 Jahren stand Else Fernau der Hirsch-Apotheke vor und übernahm persönlich die Leitung des kleinen pharmazeutischen Betriebes. Die dazu erforderlichen betriebswirt-

Die 1925 geborene Else Fernau, Ziehtochter von Eduard Fresenius, arbeitete in ihren Jugendjahren in der Apotheke und studierte Pharmazie. Hier die Hirsch-Apotheke kurz nach Kriegsende. Sie war damals allerdings provisorisch untergebracht, denn das Stammhaus war durch Bombenangriffe zerstört worden. Das Pharmaunternehmen blieb unversehrt, es befand sich seit 1934 in Bad Homburg.



schaftlichen Kenntnisse eignete sie sich im Abendstudium an einer privaten Handelsschule in Frankfurt an.

Die Leitung der Frankfurter Arzneimittelhandlung, für die Else Fernau in den 1950er Jahren das Ladengeschäft wieder an seinem ehemaligen Standort auf der Zeil errichtete, übergab sie einem Apothekerkollegen. Für das Bad Homburger Unternehmen, auf dessen Neustart sie sich nun konzentrierte, holte sich Else Fernau fachkundige Mitarbeiter. Vor allem bei Hans Kröner fand Else Fernau kompetenten Rat. Der sechzehn Jahre ältere Diplomvolkswirt und Jurist hatte sich als Unternehmensberater in der chemisch-pharmazeutischen Industrie einen Namen gemacht. Mit seiner Hilfe entwickelte Else Fernau Geschäftsstrategien für das Unternehmen, das nach wie vor als „Dr. Eduard Fresenius chemisch-pharmazeutische Produkte KG“ firmierte.

Den Anfang machte Else Fernau mit der Herstellung von Infusionslösungen, mit denen Fresenius in den 1920er Jahren bekannt geworden war. Nach ersten Erfolgen baute sie die Produktpalette zu einem umfassenden Sortiment mit hochwertigen Speziallösungen aus. In der Versorgung von Kliniken zählte Fresenius daher bereits nach wenigen Jahren zu den national führenden Unternehmen.

Nach den ersten gemeinsamen beruflichen Erfolgen beschlossen Else Fernau und Hans Kröner, auch privat gemeinsame Wege zu gehen. Am 30. April 1964 heirateten sie in Frankfurt. Die Fresenius KG wurde nun endgültig zur gemeinsamen Lebensaufgabe. Damit das Unternehmen auf dem Markt bestehen konnte, erweiterten sie die Angebotspalette. „Diversifizierung“ war das Schlagwort, unter dem das Unternehmen nun systematisch ausgebaut wurde. War Fresenius bisher allein mit medizinischen Präparaten auf dem deutschen Markt präsent, stieg das Unternehmen nun in die Medizintechnik ein – zunächst mit dem Vertrieb von Fremdprodukten, ab den 1970er Jahren mit der Herstellung eigener Geräte und Apparate für Dialyse und Intensivmedizin. Im pharmazeutischen Bereich erschlossen Else und Hans Kröner der Fresenius KG mit neuen Produkten weitere medizinische Bereiche, angefangen bei Desinfektionslösungen über Präparate, die in der Diagnostik einge-



Nach dem plötzlichen Tod des Firmeninhabers Eduard Fresenius 1946 gehörte Else Fernau zu den Erben des Unternehmens und der Apotheke. Sie übernahm im Alter von nur 21 Jahren die Leitung der Firma. Die Apotheke wurde verpachtet. Das Foto zeigt die Führungsmannschaft 1962.

setzt werden, bis hin zu Mitteln, die in der Urologie Anwendung finden. Der Aufbau einer serologischen Abteilung führte zu einem ersten erfolgreichen Engagement in der Immunsuppression. In den 1970er Jahren stieg Fresenius in die Ernährungsmedizin ein. Dank der Strategie von Else und Hans Kröner und ihrer wissenschaftlichen Mitarbeiter wurde das Unternehmen auf diesem Gebiet schnell deutscher Marktführer. Schließlich wurde ein Tochterunternehmen (Pharmaplan) gegründet, das seinen Kunden das von Fresenius entwickelte Know-how zur Planung, Lieferung, Inbetriebnahme und zum Unterhalt von Produktionslinien für medizinische und medizintechnische Erzeugnisse zur Verfügung stellte. Daraus ergaben sich Verbindungen in andere Bereiche der medizinischen und pharmakologischen Beratung, für das eine eigene Consulting-Gruppe aufgebaut wurde. Außerdem übernahm Fresenius in den 1980er Jahren erste Unternehmen im europäischen Ausland und wagte 1979 mit der Übernahme einer brasilianischen Firma erstmals den Schritt über Europa hinaus.

Die Dynamik der Unternehmensentwicklung und die damit verbundene unvermeidliche Anonymität im menschlichen Umgang war Else Kröner bisweilen etwas befremdlich. Ihr lag die Arbeit in einer kleinen, überschaubaren Firma näher, denn sie verstand ihr Unternehmen als eine große Familie. Vor allem als das Unternehmen 1982 zu einer AG umgewandelt wurde, Else Kröner den Aufsichtsratsvorsitz übernahm und damit weit entfernt von den inzwischen mehreren tausend Beschäftigten in der Produktion war, empfand sie dies als eine gewisse Entfremdung.

Aber sie wusste auch, dass es unumgänglich war, in anderen Dimensionen zu denken, das Unternehmen umzustrukturieren, den neuen Herausforderungen gerecht zu werden, und richtete den Blick auf das potenziell Positive dieser Entwicklungen. Sie war dankbar, an der Entwicklung des modernen Gesundheitswesens in Deutschland mitwirken zu können, und hoffte, dass sie das in ihrem Unternehmen erarbeitete Fachwissen vielleicht auch irgendwann in andere Länder tragen könnte, in denen es dringend gebraucht würde.

Else Fernau heiratete 1964 den Rechtsanwalt Hans Kröner, der die Unternehmerin seit Mitte der 1950er Jahre in allen geschäftlichen Fragen beriet. Von nun an leiteten beide die Firma. Es gelang ihnen, die „Dr. Eduard Fresenius chemisch-pharmazeutische Industrie KG“ zu einem international agierenden Pharma- und Medizintechnik-Unternehmen auszubauen. Die Abbildung zeigt Else und Hans Kröner anlässlich der Eröffnung des neuen Fresenius-Werkes im saarländischen St. Wendel.



Als Else Kröner am 5. Juni 1988 überraschend an Herzversagen starb, hatte sie in dieser Hinsicht schon viel unternommen, denn der Dienst an den Mitmenschen hatte für sie in allen Lebensbereichen Priorität. Er war der Kern ihres Arbeitsethos, und er hat sie auch dazu veranlasst, fünf Kinder zu adoptieren. Sie wollte ihnen den Start in eine gute Zukunft ermöglichen. Außerdem drang sie darauf, dass sich die Fresenius-Firmengruppe über den engeren Geschäftsbereich hinaus humanitär engagierte. So haben Fresenius-Mitarbeiter wiederholt dazu beigetragen, dass das Unternehmen humanitäre Projekte unterstützte und seine pharmazeutischen Produkte in Krisengebieten kostenlos zur Verfügung stellte.

Einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der medizinischen Versorgung in nationalem und internationalem Maßstab erkannte Else Kröner darüber hinaus im Austausch und in der Weitergabe von Fachwissen. Zu diesem Zweck unterstützte sie mit ihrem Unternehmen nicht nur wissenschaftliche Kongresse. 1972 rief sie mit ihrem Mann die gemeinnützige Fresenius-Stiftung ins Leben. Ihr Stiftungsziel war die Herausgabe von zwei Schriftenreihen, die international Verbreitung fanden. Sie galten den neuesten Entwicklungen in den Bereichen „Anästhesie, Notfallmedizin, Intensivbehandlung, Schmerzbehandlung“ und „Aktuelle Nephrologie“. In den späten 1970er Jahren erweiterten Else und Hans Kröner die Zielsetzung der Stiftung und machten sie auch zu einem Förderinstrument für humanitäre und medizinische Initiativen. In Kooperation mit dem Berufsverband der Deutschen Kinderärzte lobte die Stiftung zudem zwei Preise aus: ab 1982 den „August-Steffen-Preis“ für Pädiater und ab 1988 den Preis „Pädiater für die Dritte Welt“.

Nicht nur die wirtschaftspolitisch bedeutsame Tätigkeit von Else Kröner, sondern auch ihr gemeinnütziges Engagement wurden von offizieller Seite gewürdigt. So erhielt sie im Januar 1973 das Verdienstkreuz am Bande des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland. Auch die Stadt Oberursel, die von 1978 bis 1998 Sitz der Hauptverwaltung der Fresenius KG, der späteren Fresenius Aktiengesellschaft, dann Fresenius SE und der



Else Kröner im Jahre 1986.

heutigen Fresenius SE & Co KGaA war, ehrte sie im Januar 1988 mit der Ehrenmedaille der Stadt. Bei der Verleihung wurden die besonderen Leistungen von Else Kröner hervorgehoben: die Entwicklungshilfe der Firma Fresenius bei Naturkatastrophen im Ausland, die Stiftung von Unfallwagen und medizinischen Geräten, die großzügige Ausstattung und Versorgung von SOS-Kinderdörfern sowie ihre zahlreichen Kinder-Patenschaften in Südamerika. Charakteristisch für das Wirken von Else Kröner waren aber nicht nur die Beispiele ihrer karitativen Aktivitäten, aussagekräftig war zudem die Form, in der die Verleihung der Ehrenmedaille erfolgte. Auf ausdrücklichen Wunsch von Else Kröner fand sie in kleinem Rahmen und mit geringer Publizität statt. Sie wollte um sich selbst kein Aufhebens machen. Ihre Taten sollten für sich sprechen.

2 — Die Else Kröner-Fresenius-Stiftung

¹ Vgl. zur Geschichte der Stiftung: Kamp M, Neumann F. Forschung Fördern, Menschen helfen. 25 Jahre Else Kröner-Fresenius-Stiftung. München: August Dreesbach Verlag; 2008.

ENDE DER 1970ER JAHRE begannen Else und Hans Kröner, für den Fall ihres Todes Regelungen für die Nachfolge im Unternehmen und ihren Nachlass zu finden. Es schien ihnen an der Zeit, denn Hans Kröner hatte damals bereits das Pensionsalter erreicht und Else Kröner das 50. Lebensjahr überschritten.¹

In Abstimmung mit verschiedenen Fachjuristen beschlossen sie, eine sogenannte Unternehmensträgerstiftung zu gründen, der Else Kröner ihre Anteile am Unternehmen übertragen konnte. Von einer Familienstiftung zur Versorgung der Nachkommen, an die sie zwischenzeitlich dachten, nahmen sie Abstand. Die Entscheidung fiel zugunsten einer gemeinnützigen Stiftung mit medizinisch-humanitärer Ausrichtung, die aufgrund ihrer Gemeinnützigkeit von der Erbschaftsteuer befreit war. Mit einer solchen Stiftung konnte Else Kröner gleich zwei Ziele erreichen: Sie konnte ihr Lebenswerk in seiner Gesamtheit erhalten und sie schuf eine Einrichtung, die in ihrem Sinne Menschen helfen konnte.

Am 19. Mai 1983 genehmigte der Regierungspräsident in Darmstadt die gemeinnützige Else Kröner-Fresenius-Stiftung (EKFS). Im Andenken an ihren großzügigen Förderer und Gründer des Unternehmens Eduard Fresenius hat Else Kröner die Stiftung auch nach ihm benannt. Der Kapitalstock der EKFS betrug zu Beginn nur 50 000 DM, sollte aber im Falle von Else Krönners Tod aufgestockt werden. Zu diesem Zeitpunkt sollte ihr gesamtes Vermögen auf die Stiftung übergehen. Hans Kröner schlug die Erbschaft aus, sodass das Vermögen seiner Frau ohne Abzüge in die Stiftung als Nacherbin einfließen konnte.

Ursprünglich war der Stiftungszweck sehr weit gefasst. So sollte die Else Kröner-Fresenius-Stiftung medizinische Forschung fördern und zusätzlich verschiedene Personengruppen unterstützen, und zwar Ärzte und Pflegepersonal in der Ausbildung, begabte Schüler und Studenten sowie pflegebedürftige Personen. Mit den eingeschränkten Mitteln der Anfangsjahre waren diese Ziele aber in keinem Fall zu verwirklichen, und auch die zuständige Aufsichtsbehörde konnte nach dem Hessischen Stiftungsgesetz eine Stiftung



Die beiden ersten Seiten des handschriftlichen Testaments der Stifterin Else Kröner.

nur dann genehmigen, wenn „die Verwirklichung des Stiftungszwecks“ mit dem Erlös aus dem Stiftungskapital „nachhaltig gesichert“ schien. Deshalb wurde beschlossen, den Stiftungszweck vorerst auf die Förderung medizinischer Forschung zu beschränken. Erst im Erbfall sollte der Stiftungszweck wieder auf den ursprünglich vorgesehenen Umfang erweitert werden.

Verwaltungstechnisch gliedert sich die Else Kröner-Fresenius-Stiftung in zwei Gremien: den Verwaltungsrat und den Vorstand. Der Verwaltungsrat bestellt den Vorstand und beaufsichtigt die Geschäftsführung. Außerdem entscheidet er über die Verwendung der Erträge und das Vermögen der Stiftung und beschließt alljährlich über die Entlastung des Vorstandes. Der Vorstand hat die Geschäftsführung inne. Else Kröner übernahm den Verwaltungsratsvorsitz und hatte damit die maßgebliche Position in der Stiftung inne. Weitere Verwaltungsratsmitglieder wurden die juristischen Berater Dr. Alfred Stiefenhofer und Dr. Reinhard Goerdeler. Gemeinsam wählten sie Hans Kröner zum Stiftungsvorstand.

Der nächste Schritt nach der Gründung der Stiftung sah nun vor, förderungswürdige medizinische Forschungsprojekte auszumachen, die aus den Erträgen des Stiftungskapitals – damals zunächst nur zwischen 2 000 und 5 000 DM – finanziert werden könnten. Mit dieser Summe erschien die öffentliche Ausschreibung der Fördermittel wenig zweckmäßig. Um dennoch im erforderlichen Umfang Forschung fördern zu können, griffen Else und Hans Kröner auf Hinweise aus ihrem großen Bekanntenkreis zurück und förderten Projekte, die persönlich an sie herangetragen wurden. So kam in den Jahren 1984 und 1985 das erste Förderprojekt der Stiftung zustande: Ein Fresenius-Mitarbeiter hatte Hans Kröner auf das Forschungsvorhaben von Dr. Monika Neuhäuser aufmerksam gemacht, die an einem Projekt zur Bedeutung verzweigter Aminosäuren in der parenteralen Ernährung forschte. Die EKFS unterstützte die Medizinerin nach Prüfung ihres Vorhabens mit 5 000 DM.

Die ersten Forschungsprojekte, die die Stiftung förderte, kamen aus den Bereichen Ernährungsmedizin und Anästhesiologie. Die Anzahl der Förde-

rungen und ihr Umfang reichten aber noch nicht aus, um der Stiftung ein klares Profil zu geben oder sie einer breiten Öffentlichkeit bekannt zu machen.

Im Juni 1988 änderte sich dies. Am Abend des 5. Juni starb Else Kröner überraschend in ihrem Haus am Rabenstein in Bad Homburg. Damit trat ihr 1981 verfasstes Testament in Kraft und die Stiftung kam finanziell, inhaltlich, administrativ und personell in eine neue Phase. Else Kröner wurde von nun an von ihren beiden zuvor bestimmten Testamentsvollstreckern Hans Kröner und Dr. Alfred Stiefenhofer vertreten, die über die Veräußerung oder Verpachtung des Nachlasses zu entscheiden und ihn in die Stiftung einzubringen hatten. Mit der besseren finanziellen Ausstattung der Stiftung hatten sie nun auch die Gelegenheit, den Stiftungszweck wieder auf seinen ursprünglichen Umfang zu erweitern. Er wurde folgendermaßen in der Stiftungsverfassung festgehalten:

„(1) Die Stiftung dient der Förderung der medizinischen Wissenschaft, und zwar vorrangig auf den Gebieten der Erforschung und der Behandlung von Erkrankungen, einschließlich der Entwicklung von Geräten und Präparaten, beispielsweise von künstlichen Nieren. Die Stiftung darf nur solche Forschungsaufgaben fördern, deren Ergebnisse der Allgemeinheit zugänglich sind. Die Stiftung dient ferner der Förderung der Ausbildung von Ärzten oder sonstigen in der Krankenbehandlung und Krankenpflege, vornehmlich auf dem Gebiet der Dialyse tätigen Personen, sowie der Förderung der Bildung und Erziehung besonders begabter Schüler und Studenten.

(2) Unter Beachtung des § 53 der Abgabenordnung verfolgt die Stiftung auch mildtätige Zwecke durch die Förderung von Unfallgeschädigten und der Altenhilfe sowie durch Unterstützung von Personen, die infolge ihres geistigen, körperlichen oder seelischen Zustandes auf die Hilfe anderer angewiesen sind.“²

Der Stiftungszweck war zwar weit gefasst, ihm waren aber dennoch Grenzen gesetzt. So gab es beispielsweise die Einschränkung, dass die Forschungsprojekte auf keinen Fall der Umsatzsteigerung von Fresenius oder anderen (Pharma-)Unternehmen dienen sollten. Zwar war die Stiftung in erster Linie zum Erhalt des Unternehmens in seiner Gesamtheit gegründet worden, ihr Gemeinnutzen sollte aber bei der Förderung von Projekten zu keiner Zeit anfechtbar sein. Eine zweite Einschränkung des Stiftungszweckes sah vor, reine Grundlagenforschung, die sich ohne Anwendungshorizont dem Erkenntnisgewinn widmet, aus dem Förderprogramm der EKFS auszuschließen. Die Projekte sollten vielmehr anwendungsbezogen auf klinische Fragestellungen ausgerichtet sein und möglichst viele Fachbereiche abdecken. Als besondere Schwerpunkte wurden die Bereiche Nephrologie, Dialyse und Ernährung ins Auge gefasst.

Nach dem plötzlichen Anwachsen des Stiftungsvermögens und der dadurch bedingten erheblichen Zunahme der ausschüttungspflichtigen Erträge

fiel es der Else Kröner-Fresenius-Stiftung in den ersten Jahren nach 1988 nicht leicht, eine ausreichende Zahl förderungswürdiger Projekte zu finden. Daher wurden zunächst nur einige wenige Forschungsvorhaben unterstützt, darunter im Jahr 1990 das erste humanitäre Projekt seit Erweiterung des Stiftungszweckes. Nachdem die Stiftung in den frühen 1990er Jahren Erfahrungen mit Projektförderungen aus allen im Stiftungszweck formulierten Bereichen gesammelt hatte, entschlossen sich die Gremien der EKFS, das Förderprogramm zu straffen. So hatte sich beispielsweise die Unterstützung von Schülern und Studenten als zu kompliziert und aufwendig erwiesen. Auch von der Finanzierung von Studien- und Reisestipendien sowie Auslandsformulaturen sollte in Zukunft abgesehen werden. Nur noch in ausgesprochenen Ausnahmefällen sollte jungen Wissenschaftlern ein Reisekostenzuschuss gewährt werden, nämlich dann, wenn dieser dazu diente, ihnen die Teilnahme an wichtigen Kongressen zu ermöglichen.

Seit den frühen 1990er Jahren standen der Stiftung Summen von mehreren Millionen DM jährlich zur Verfügung, die laut Gesetz unverzüglich für den Stiftungszweck zu verausgaben waren. Vor diesem Hintergrund sahen es die Verantwortlichen der Stiftung mit Sorge, dass zwar viele Förderanträge bei der EKFS eingingen, davon aber wenige von Qualität. Sie beschlossen daher, über verschiedene Initiativen die Wahrnehmung der Stiftung unter Medizinern zu steigern. Da Werbemaßnahmen für eine gemeinnützige Körperschaft als problematisch angesehen werden konnten, mussten andere Mittel und Wege gefunden werden, die Else Kröner-Fresenius-Stiftung als hervorragende Adresse für die Förderung von Gesundheitsinitiativen und medizinisch-wissenschaftlichen Arbeiten sowie von humanitären Initiativen bekannt zu machen. Eine Strategie bestand darin, Preise auszuloben, Stipendien zu vergeben und Stiftungsprofessuren einzurichten. So gut die Idee auch war, so schwierig gestaltete sich ihre Umsetzung. Selbst nachdem der als Else Kröner Memorial Award firmierende, mit 25 000 DM dotierte Preis in internationalen Fachzeitschriften beworben wurde und die Stiftung eine Jury zur Bewertung der eingereichten Projekte einberufen hatte, war das Niveau der Projekte so niedrig, dass die Stiftung sich mehrmals gezwungen sah, den Preis einzubehalten. Bis zum Jahr 2000 konnte der Else Kröner Memorial Award nur zweimal verliehen werden. Seit dem Jahr 2002 wird der Preis in Höhe von 12 500 Euro in Zusammenarbeit mit der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) an Personen verliehen, die zur „Entwicklung neuer Therapiestrategien, angewandter Grundlagenforschung, Evaluation pathophysiologischer Grundlagen und prognostischer Kenngrößen“ beigetragen haben, sowie eine „grundlegende Verbesserung technologischer Prinzipien und Verfahren“ herbeigeführt haben.

Den entscheidenden Schritt, mit der Vergabe von Stipendien zu beginnen, machte die Stiftung auf Anregung von Hans Kröner ebenfalls im Jahr

Die Stiftungsurkunde der
Else Kröner-Fresenius-Stif-
tung vom 24. Mai 1983.



2002. Er war der Auffassung, dass nach der Fülle der Förderung von Projekten erfolgreicher Wissenschaftler die Stiftung nun endlich auch im Bereich der Nachwuchsförderung aktiv werden sollte. Bei Vorstand und Verwaltungsrat der Else Kröner-Fresenius-Stiftung stieß er mit diesem Vorschlag auf offene Ohren. Sie entwickelten gemeinsam mit den Testamentsvollstreckern ein Konzept der personenbezogenen Förderung, über die junge, vielversprechende Ärzte für zwei Jahre ihr eigenes Gehalt einwerben konnten. Dadurch sollte es ihnen ermöglicht werden, sich – von klinischen Tätigkeiten befreit – vollständig der Forschung zu widmen. Noch im Laufe des Jahres 2002 konnten die ersten beiden ausgeschriebenen Else Kröner Memorial Stipendien vergeben werden.

Eine weitere Neuerung in der Bandbreite der Else Kröner-Fresenius-Stiftung stellte der Zweig der Stiftungsprofessuren dar. In den Jahren nach 1989 war innerhalb der Stiftung die Idee aufgekommen, die neuen Bundesländer beim Ausbau ihrer Universitäten zu unterstützen. Hans Kröner wusste durch seine Kontakte zu einigen Medizinerinnen aus der ehemaligen DDR, dass die medizinische Forschung an den dortigen Instituten dringender Hilfe bedurfte. Es kam die Idee auf, Stiftungsprofessuren an Universitäten wie Leipzig, Rostock, Dresden oder Erfurt einzurichten, um der dortigen Forschung neue Impulse zu geben und die Abwanderung von Fachpersonal und Studenten zu verhindern. Das Vorhaben scheiterte jedoch an den schlechten Ressourcen vor Ort. Für die Stiftung kam es nicht infrage, erst für die gesamte Infrastruktur wie moderne Labors zu sorgen, bevor an die Einrichtung einer Stiftungsprofessur zu denken war. Um das Vorhaben aber nicht im Sande verlaufen zu lassen, ging die Stiftung dazu über, Universitäten der alten Bundesländer darin zu unterstützen, neue Lehrstühle zu schaffen. Einen Schwerpunkt bildete dabei die Ernährungswissenschaft. Zusammen mit der Technischen Universität München wurde in Weihenstephan das Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin eingerichtet. Hans Kröner erkannte, dass das Weihenstephaner Konzept in hervorragender Weise geeignet war, die bisherige Trennung der beiden Bereiche Ernährung und Medizin zu überwinden.



Hans Kröner und der
Präsident der Technischen
Universität München,
Prof. Wolfgang A. Herrmann,
am 12. Juni 2000 nach der
Unterzeichnung des Stif-
tungsvertrages für das Else
Kröner-Fresenius-Zentrum
für Ernährungsmedizin
(EKFZ).

Neben diesem großen Projekt, für das die Stiftung 23,36 Mio. DM bereitstellte, unterstützte die EKFS mehrere kleinere Vorhaben und übernahm bei neu eingerichteten Lehrstühlen die Kosten für die Professur und die Verwaltungsangestellten.

2007 wurde mit den Else Kröner-FIRST-Stipendien eine neue Stipendieninitiative ins Leben gerufen, die es jungen Wissenschaftlern mit abgeschlossenem Medizin- oder Pharmaziestudium ermöglicht, einen weiterführenden Ausbildungsgang an der Frankfurt International Research Graduate School For Translational Biomedicine (FIRST) zu absolvieren. Bereits im ersten Jahr stellte die EKFS sechs Stipendien von insgesamt 540 000 Euro zur Verfügung.

In jüngerer Vergangenheit hat es sich die Stiftung zudem zur Aufgabe gemacht, an Hans Kröner zu erinnern, der am 27. Juni 2006 im Alter von 96 Jahren verstorben ist. Er hatte die Stiftung seit ihrer Gründung in verschiedenen Ämtern unterstützt, zuletzt in den Jahren 1996 bis 2005 als Vorsitzender des Verwaltungsrates. Kröner war noch an den Vorbesprechungen zur Änderung der Stiftungsverfassung beteiligt, die im April 2006 beschlossen wurde und unter anderem die Einrichtung einer Wissenschaftskommission als verfassungsmäßiges Organ der Stiftung beinhaltete.³

Im Jahr 2009 richtete die Stiftung Kröner zu Ehren das Hans Kröner-Graduiertenkolleg an der Goethe-Universität Frankfurt am Main ein. Anlass war sein 100. Geburtstag. Das Hans Kröner-Graduiertenkolleg richtet sich an junge Wissenschaftler aus der molekularen Medizin, Pharmazie und Biologie. Renommiertere Wissenschaftler begleiten das Kolleg fachlich auf dem Forschungsgebiet der Eikosanoide und Sphingolipide und ihrer Rolle bei Krankheiten wie Entzündungen, Schlaganfall und Krebs.

Die Else Kröner-Fresenius-Stiftung durchlief nach ihren kleinen Anfängen eine bemerkenswerte Entwicklung: Nach den knappen Mitteln und den ihrer geringen Bekanntheit geschuldeten Anlaufschwierigkeiten in den Anfangsjahren zählt sie heute in medizinischen Fachkreisen zu einer der wichtigsten Adressen für Mediziner und medizinisch ausgerichtete Natur-

3 Archiv EKFS: Satzung EKFS 12. April 2006. Für die Arbeit des Vorstandes ist neben der Satzung die Geschäftsordnung maßgeblich. Eine Neufassung liegt seit dem 4. Mai 2011 vor. Archiv EKFS: Geschäftsordnung für den Vorstand der Else Kröner-Fresenius-Stiftung 4. Mai 2011.

wissenschaftler mit innovativen Forschungsprojekten und hat bis Ende 2011 860 Projekte mit einem Volumen von ca. 118 Mio. Euro gefördert.

Neben der Förderung der medizinischen Forschung, die nach wie vor den Schwerpunkt bildet, wurde in den letzten Jahren auch das humanitäre Engagement der Stiftung intensiviert. Die EKFS unterstützte bis Mitte 2011 136 medizinisch-humanitäre Projekte mit insgesamt 11,5 Mio. Euro.

Entsprechend ihrer guten Entwicklung konnte die Stiftung auch im Jahr 2011 wieder ein Rekordbudget von 18,5 Mio. Euro für medizinische Forschungsprojekte zur Verfügung stellen. Da die EKFS im Gegensatz zu den Anfangsjahren mittlerweile deutlich mehr Anträge erreichen als sie Projekte finanzieren kann, wurde für die zweite Jahreshälfte 2011 temporär auf ein zweistufiges Vergabeverfahren zurückgegriffen: Es wurden nur noch solche Projekte sofort bewilligt, die vom wissenschaftlichen Beirat mit ganz außergewöhnlicher Priorität zur Förderung empfohlen worden waren. Über die Bewilligung der restlichen Anträge wurde dann zu Jahresende in einem Wettbewerb entschieden. Dieses Verfahren beanspruchte zwar mehr Zeit, erlaubte aber die Auswahl der besten Projekte auf einer breiteren Basis.⁴

⁴ Archiv EKFS: Jahresbericht 2011, S. 38f.

II —

Abgeschlossene
Stiftungsprojekte
2008 bis 2011

1 — Nephrologie

FÜR DIE ELSE KRÖNER-FRESENIUS-STIFTUNG nimmt die Förderung von Forschungsprojekten aus dem Bereich der Nephrologie eine zentrale Stellung ein. Dies ist keineswegs von der Stiftung in irgendeiner Weise gesteuert, vielmehr wird die Stiftung aufgrund ihres Ursprungs als eine Ansprechpartnerin für die Unterstützung von nephrologischen Projekten angesehen. Seit Fresenius in den 1960er Jahren in das Dialysegeschäft und den Apparatebau eingestiegen war, lag Else Kröner die Nierenheilkunde besonders am Herzen. Zwar ist die Stiftung klar vom Unternehmen Fresenius getrennt, Else Kröner sah aber auch die Notwendigkeit, die Forschung auf diesem Gebiet der Medizin zu fördern. Tatsächlich gelang es Wissenschaftlern mithilfe der EKFS in den vergangenen Jahrzehnten einige Forschungsprojekte abzuschließen, die neue Methoden in der Behandlung und Diagnostik von Nierenerkrankungen erschlossen. Darunter war beispielsweise das Projekt von Dr. Matthias Kretzler, der 1999 damit begann, eine europäische Nierenbiopsie cDNA Bank aufzubauen, die dazu dient, Nierenerkrankungen auf ihre pathogenetischen Grundlagen hin zu untersuchen. Sie ist heute als Europäische Renale cDNA Bank (ERCB) unter der Leitung von PD Dr. Clemens D. Cohen in Zürich lokalisiert. In einem anderen Forschungsprojekt, das 2009 begann, setzte sich Privatdozent Dr. Hans-Joachim Anders von der Universität München mit neuen Therapieformen der Diabetischen Nephropathie auseinander.

Die Stiftung hat Arbeiten aus allen Bereichen der Nephrologie gefördert. Das medizinische Fachgebiet umfasst traditionell die Diagnostik und die nichtchirurgische Therapie von Nierenerkrankungen. Aufgabe der Nephrologen ist es, im Krankheitsfall die Nierenfunktion zu stabilisieren, um eine Nierenersatztherapie hinauszuzögern und möglichst zu vermeiden. Bei terminaler Niereninsuffizienz sind sie für Dialysebehandlungen zuständig. Außerdem gehören Vorbereitung und Nachsorge von Nierentransplantationen zu den Aufgaben der Nephrologen. Gerade im Kontext der Nierentransplantation hat die EKFS in jüngster Zeit einige Projekte gefördert, die im Berichtszeitraum erfolgreich abgeschlossen werden konnten. Aus ihnen wurden unter anderem Veröffentlichungen im *American Journal of Transplantation*,

in der Zeitschrift *Transplantation* sowie im *Journal of the American Society of Nephrology* generiert.

Ein weiteres nephrologisches Projekt, das von der EKFS gefördert wurde und über das erfolgreich veröffentlicht werden konnte, beschäftigte sich mit zystischen Nierenerkrankungen, die für die Erforschung der Genese des chronischen Nierenversagens und seine Therapie wichtig sind. Hierzu wurde in der Zeitschrift *Histochemistry and Cell Biology* berichtet.

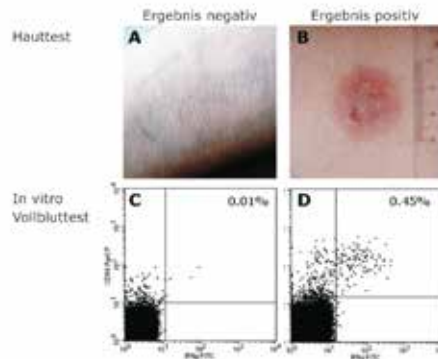
Wie hoch der Stellenwert der Nephrologie innerhalb der Else Kröner-Fresenius-Stiftung ist, sieht man an dem Fördervolumen, das für die im Berichtszeitraum abgeschlossenen Projekte des Forschungszweiges aufgewandt wurde. Von den in den Jahren 2008 bis 2011 insgesamt 210 abgeschlossenen Projekten betrafen 37 Projekte die Nephrologie. Das Fördervolumen betrug dabei über 7 Mio. Euro, ein Sechstel der gesamten Fördersumme.

Zur Prävention von Tuberkulose nach Nierentransplantation

Ein wichtiges Thema stellt nach Nierentransplantation die Prävention von Erkrankungen dar, die im Zusammenhang mit der für die Organübertragung essentiellen Immunsuppression auftreten und einen für die Patienten lebensbedrohlichen Verlauf nehmen können. Eine Immunsuppression ist – wie generell bei Organübertragungen – bei einer Nierentransplantation insofern notwendig, als durch sie jene Abwehrreaktionen unterdrückt werden, die das Immunsystem gegen körperfremdes Gewebe richtet, sofern dieses nicht von einem genetisch identischen Individuum (z. B. einem eineiigen Zwilling) stammt. Bei dieser Unterdrückung der Abwehr werden in der Regel auch Immunmechanismen gehemmt, mit denen das Immunsystem den menschlichen Organismus gegen Krankheitserreger und toxische Substanzen schützt. Aus diesem Grund ist zum Beispiel für viele Nierentransplantierte die Gefahr sehr hoch, an Tuberkulose zu erkranken. Eine Infektion mit dem Tuberkuloseerreger *M. tuberculosis* kann nämlich latent vorhanden sein, denn die meisten Tuberkuloseinfektionen werden vom Immunsystem erfolgreich kontrolliert. Ist ein immunkompetenter Mensch mit *M. tuberculosis* infiziert, liegt bei ihm das lebenslange Risiko, an einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose zu erkranken, bei etwa 5 bis 10 Prozent. Im Falle einer Immunsuppression kann die Tuberkulose allerdings zum Ausbruch kommen und für den Patienten lebensgefährlich werden. In der Regel kann bei latent infizierten Personen die Entwicklung einer aktiven Tuberkulose aber medikamentös verhindert werden. Daher ist es wichtig, dass im Vorfeld einer Transplantation und einer dafür notwendigen Immunsuppression schnell und zuverlässig geklärt wird, ob ein Patient mit dem Tuberkuloseerreger *M. tuberculosis* infiziert ist oder nicht.

Lange Zeit galt der Tuberkulin-Hauttest als anerkannter Screeningtest zum Nachweis einer latenten Infektion mit dem *M. tuberculosis*-Komplex. Trotz Standardisierung hat der Hauttest allerdings einige Nachteile. So pro-

Die EKFS unterstützte über zwei Jahre die Forschungsarbeiten von PD Dr. Martina Sester, die ein neues Vollblutverfahren für den Tuberkulosenachweis untersuchte. Das neue Verfahren ist herkömmlichen Hauttests überlegen, weil es bei vereinfachter Diagnostik zu schnelleren Ergebnissen führt. Die Abbildung zeigt repräsentativ das Ergebnis je eines Probanden mit negativem und positivem Testergebnis im Hauttest und im In-vitro-Vollbluttest.



1 Archiv EKFS: P22/2002, Der Nachweis einer latenten Tuberkuloseinfektion bei immunsupprimierten Patienten (Dialysepatienten, Transplantierte und Patienten mit HIV-Infektion) – Vergleich eines neuen Vollblutverfahrens mit dem etablierten Hauttest nach Mendel-Mantoux. Fördersumme: 92 200 Euro für zwei Jahre.

voziert eine Impfung gegen *M. tuberculosis* mit dem Impfstamm Bacille Calmette Guerin (BCG), die bis 1975 empfohlen und angewendet wurde, häufig eine persistierende Immunantwort gegenüber Tuberkulin, die im Hauttest nicht von einer latenten Tuberkuloseinfektion unterschieden werden kann. Des Weiteren erfordert der Hauttest eine zweimalige Vorstellung beim behandelnden Arzt: einmal zur Applikation des Tests und ein weiteres Mal zur Ermittlung des Testergebnisses. In besonderen Fällen sind sogar mehrere Applikationen von Tuberkulin in ansteigenden Dosen erforderlich, was das Verfahren in die Länge zieht. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Immunfunktion hat die Anwendung von Hauttests zudem nur beschränkte Aussagekraft und kann zu falschen Ergebnissen führen. Zu dieser Patientengruppe zählen medikamentös immunsupprimierte Patienten nach Transplantation, niereninsuffiziente Patienten mit urämiebedingtem Immundefektsyndrom und Patienten mit HIV-assoziiertem Immundefizienz.

Die Aufgabe, hier ein neues, schnelles und für alle der genannten Patientenkollektive zuverlässiges Verfahren zum Nachweis einer latenten Tuberkuloseinfektion zu entwickeln, hat sich die damalige Privatdozentin Dr. rer. nat. Martina Sester gestellt, die an der Klinik für Innere Medizin IV, Schwerpunkt Nephrologie, am Universitätsklinikum des Saarlandes arbeitete. In einem Forschungsprojekt, das die Else Kröner-Fresenius-Stiftung in den Jahren 2003 bis 2005 gefördert hat, war es Dr. Sester gelungen, ein für den Tuberkulosenachweis vielversprechendes Vollblutverfahren zu etablieren.¹ Es handelt sich dabei um ein In-vitro-Verfahren, bei dem der Nachweis einer latenten Tuberkuloseinfektion aus der Blutprobe eines Patienten erfolgt. Das Prinzip des Tests besteht darin, mittels Durchflusszytometrie die T-zelluläre Immunantwort gegenüber *M. tuberculosis* nachzuweisen. Außerdem werden die Reaktivität auf Tuberkulin (PPD) und die für *M. tuberculosis* spezifischen Antigene ESAT-6 und CFP-10 analysiert.

Dr. Sesters Ziel war es, festzustellen, wie häufig sowohl bei Blutproben immungesunder als auch bei Blutproben immundefizienter Patienten eine Immunreaktion gegen *M. tuberculosis* nachgewiesen werden kann, die jener

des Hauttests entspricht. Im Fokus standen die CD4-T-Zellen, die Indikator einer Immunreaktion gegen *M. tuberculosis* sind. Dr. Sester konnte zeigen, dass sowohl bei immungesunden als auch bei immungeschwächten Patienten in beiden Testverfahren eine Frequenz von mehr als 0,12 Prozent entsprechend reaktiver CD4-T-Zellen die Diagnose einer klinisch relevanten latenten Tuberkuloseinfektion erlaubt. Auch hinsichtlich von Tuberkulin (PPD) und der für *M. tuberculosis* spezifischen Antigene ESAT-6 und CFP-10 korrelierten die Ergebnisse von Vollblutverfahren und Hauttest. Dr. Sester konnte darüber hinaus aber auch zeigen, dass das von ihr entwickelte Verfahren dem etablierten Hauttest aus zwei Gründen überlegen ist: Es ist insbesondere bei immungeschwächten Patienten weitaus sensitiver und bietet durch die Laboruntersuchung einer einzigen Blutprobe eine logistisch sehr viel einfachere Diagnostik.

Im Rahmen eines Folgeprojekts, das sie von 2005 bis 2007 durchführte, wurde Frau Dr. Sester von der EKFS mit weiteren 88 600 Euro gefördert, um ihre Ergebnisse zur Aussagekraft des Vollblutverfahrens präzisieren und vervollständigen zu können. Außerdem sollte es ihr ermöglicht werden, zu untersuchen, ob das neue Verfahren für den Einsatz in der klinischen Routinediagnostik geeignet ist.² Während Dr. Sester im ersten Projekt nur ein bestimmtes immunsupprimiertes Patientenkollektiv untersucht hatte, weitete sie die Testevaluierung nun auch auf andere immunsupprimierte Patientenkollektive aus. Neben Hämodialysepatienten und organtransplantierten Patienten bezog sie Patienten mit rheumatoider Arthritis und Patienten mit HIV-Infektion in ihre Studien ein. Im Rahmen der Arbeit wurden insgesamt 874 immungesunde Probanden, 104 Hämodialysepatienten, 98 Patienten nach Nieren- und Lungentransplantation, 99 Patienten mit HIV-Infektion und 103 Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht.

Auf dieser nun wesentlich erweiterten Basis konnte Dr. Sester die Ergebnisse aus ihrem ersten von der Stiftung geförderten Projekt bestätigen und präzisieren. Im Vergleich zum Hauttest nach Mendel-Mantoux hat das durchflusszytometrische Verfahren den Testresultaten zufolge mehrere wesentliche Vorteile: Für den behandelnden Arzt ist vor allem von Bedeutung, dass das Vollblutverfahren auch bei Patienten angewendet werden kann, bei denen die Durchführung eines Hauttests nicht möglich ist. Für die Untersuchung ist zudem nur eine kleine Blutmenge erforderlich. Ein weiterer Vorteil: durch das Verfahren liegen bereits innerhalb eines Tages Ergebnisse vor. Dadurch sind auch leicht Reihen- oder Umgebungsuntersuchungen möglich. Bei immunkompromittierten Patienten besteht zudem im Vergleich zum Hauttest eine höhere Sensitivität, und das Vollblutverfahren hat einen höheren negativ-prädiktiven Wert. Folglich kann eine latente Tuberkulose bei asymptomatischen Patienten mit größerer Sicherheit ausgeschlossen werden. Zudem können im Vergleich zum Hauttest bei serieller Anwendung keine sogenannten Boostereffekte auftreten, die Ergebnis einer verstärkten

- 2 Archiv EKFS: A67/2004F. Die Evaluierung eines neuen Vollblutverfahrens zum Nachweis einer latenten Tuberkuloseinfektion für den Einsatz in der klinischen Routinediagnostik.
- 3 Dinser R, Fousse M, Sester U, Albrecht K, Singh M, Köhler H, Müller-Ladner U, Sester M. Evaluation of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory arthropathies before treatment with TNF-alpha blocking drugs using a novel flow-cytometric interferon-gamma release assay. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:212–8.
- 4 Sester U, Junker H, Hodapp T, Schütz A, Thiele B, Meyerhans A, Köhler H, Sester M. Improved efficiency in detecting cellular immunity towards *M. tuberculosis* in patients receiving immunosuppressive drug therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3258–68.
- 5 Sester M, Sester U, Clauer P, Heine G, Mack U, Moll T, Sybrecht GW, Lalvani A, Köhler H. Tuberculin skin testing underestimates a high prevalence of latent tuberculosis infection in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 65:1826–34.
- 6 Sester U, Fousse M, Dirks J, Mack U, Prasse A, Singh M, Lalvani A, Sester M. Whole-blood flow-cytometric analysis of antigen-specific CD4 T-cell cytokine profiles distingu-

Zum Projekt von Dr. Sester:
In der Tabelle werden die Charakteristika des neuen, von Dr. Sester entwickelten Vollblutverfahrens mit denen des herkömmlichen Hauttests zum Nachweis einer Tuberkuloseinfektion in direkter Gegenüberstellung verglichen.

	Hauttest	Vollbluttest
Dauer	48-72 h	8 h
Charakteristik	invasiv	nicht invasiv, 1,2 ml Vollblut
Unterscheidung von einer BCG Impfantwort	nicht möglich	möglich (ESAT-6/CFP-10)
Anwendung bei Immunsuppression	+/-	++
Anwendung bei Hauterkrankungen, aktiver Tuberkulose	kontraindiziert	möglich
Verlaufs- oder Mehrfachtestungen	schwierig, da Boostereffekt in vivo möglich	möglich
Compliance	+/-	++
Standardisierbarkeit	+/- (untersucherabhängig)	++

ishes active tuberculosis from non-active States. *PLoS One* 2011;6(3):e17813.
7 Sester U, Wilkens H, van Bentum K, Singh M, Sybrecht GW, Schäfers HJ, Sester M. Impaired detection of *M. tuberculosis* immunity upon high levels of immunosuppressive drugs. *Eur Respir J* 2009;34:702–10.; Hodapp T, Sester U, Mack U, Singh M, Meier T, Wiech E, Fisch P, Ehl S, Sester M. Massive monoclonal expansion of CD4 T-cells specific for a *M. tuberculosis* ESAT-6 peptide. *Eur Respir J* 2011: im Druck.

Reaktion des Immunsystems auf einen erneuten Test sind und zu falschen Testergebnissen führen. Für die Patienten hat der Vollbluttest den positiven Effekt, dass bei diesem – im Gegensatz zum Hauttest – eine erneute Vorstellung beim Arzt entfällt.

Für Dr. Sester, die die Ergebnisse ihrer Untersuchungen unter anderem in *Rheumatology*³, *Nephrology Dialysis Transplantation*⁴, *Kidney International*⁵, *PLoS One*⁶ und im *European Respiratory Journal*⁷, veröffentlicht hat, ist davon auszugehen, dass das von ihr etablierte In-vitro-Verfahren aufgrund seiner Einfachheit und seiner besseren Standardisierbarkeit den Hauttest auf lange Sicht ablösen wird. Um dies weiter voranzutreiben, arbeitet Dr. Sester inzwischen als Principal Investigator einer europaweiten Multicenterstudie, an der 23 medizinische Zentren in 14 Ländern beteiligt sind. In der Studie wird das In-vitro-Verfahren zur Diagnose einer latenten Tuberkuloseinfektion bei verschiedenen immunsupprimierten Patientenkollektiven in Abhängigkeit von der Immunsuppression und von der Tuberkuloseprävalenz evaluiert.

Einfluss der HLA-MICA / B-Antigene auf Organfunktionen nach Nierentransplantation

Eines der grundlegenden Probleme bei Organtransplantationen ist nach wie vor, dass ein Transplantat häufig noch Monate bis Jahre nach der Übertragung vom Wirtsorganismus abgestoßen wird. Grund dafür ist eine Vielzahl von Abwehrreaktionen, die das Immunsystem gegen körperfremdes Gewebe richtet, sofern dieses nicht von einem genetisch identischen Individuum (z. B. einem eineiigen Zwilling) stammt.

Die Prozesse, die zu einer Transplantatabstoßung führen, sind vielfältig und höchst komplex. Alloantigene, also Substanzen auf der Zelloberfläche des Transplantats, die vom Immunsystem des Wirtsorganismus als fremd erkannt werden und gegen die der Körper eine Immunreaktion auslöst, spielen dabei eine wichtige Rolle. Aber auch Alloantigen-unabhängige Faktoren sind von Bedeutung, wobei die Forschung zu diesen bislang noch nicht sehr viele Details erarbeiten konnte.

Was die Alloantigen-abhängigen Faktoren betrifft, ist der Einfluss der klassischen transplantationsrelevanten H(uman) L(eukocyte) A(ntigene) auf das Überleben des Transplantats in vielen Forschungsarbeiten herausgestellt worden. Diese Moleküle, die auf der Oberfläche fast aller Zellen vorkommen, präsentieren die Antigene, die von den T-Lymphozyten des Wirtsorganismus erkannt werden, worauf diese eine Immunabwehr in Gang setzen. Zu der Gruppe der HLA zählen die erstmals 1994 beschriebenen HLA-MIC Antigene, deren Bedeutung bei einer akuten oder chronischen Abstoßung nach erfolgter Nierentransplantation lange Zeit nicht geklärt war. Die äußerst vielgestaltigen HLA-MICA- und HLA-MICB-Antigene werden innerhalb der HLA-Klasse-I-Region kodiert und infolge von zellulärem Stress auf Fibroblasten (Bindegewebszellen), Endothelzellen (Oberflächenzellen des Gefäßinneren) und gastrointestinalem Epithelgewebe (Deckgewebe des Verdauungstraktes) exprimiert. Untersuchungen haben ergeben, dass gegen diese Antigene gerichtete Alloantikörper in Seren transplantierter Nieren-, Herz- und Lungenempfänger nachweisbar sind und sich diese von klassischen HLA-Klasse-I-Antikörpern unterscheiden. Ferner war klar, dass die HLA-MIC-Antigene die Liganden für den C-type Lectin-Rezeptor NKG2D bilden, für einen Rezeptor also, der sich auf Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) des Wirtsorganismus befindet. Auf diese Weise konnten die NK-Zellen die mit HLA-MIC-Antigenen versehenen Zellen des Transplantates zerstören. Es ist auch bekannt, dass NK-Zellen bei allogenen Knochenmarkstransplantationen als Effektorzellen Abwehrreaktionen beeinflussen. Ihre Funktion insbesondere bei der Abstoßung von soliden Transplantaten wie etwa Nieren war jedoch unklar.

Um den direkten Zusammenhang zwischen HLA-MIC-Antigenen und akuter oder chronischer Abstoßung nach erfolgter Nierentransplantation aufzudecken, setzte sich Dr. Katja Kotsch im Juni 2003 ein Forschungsprojekt zum Ziel, für das sie bei der Else Kröner-Fresenius-Stiftung um eine Förderung nachsuchte. Dr. Kotsch war seinerzeit Leiterin der Arbeitsgruppe Molekulare Transplantationsimmunologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin. An dem Antrag zu dem Forschungsvorhaben beteiligten sich außerdem Dr. Constanze Schönemann, Leiterin des HLA-Labors am Institut für Transfusionsmedizin, und Prof. Dr. med. Hans-Dieter Volk, Direktor des Instituts für Medizinische Immunologie, ebenfalls an der Charité Berlin. Eine leicht überarbeitete und um erste Ergebnisse von Voruntersuchungen erweiterte Fassung ihres gemeinsamen Antrags ging im Dezember 2003 bei der Stiftung ein. Im Juni 2004 wurde das Forschungsprojekt mit einem Volumen von 110 000 Euro für Personal- und Verbrauchsmittel auf drei Jahre von den Stiftungsgremien bewilligt.⁸

Um den Einfluss der H(uman) L(eukocyte) A(ntigene) auf die Organfunktion und das Transplantat-Langzeitüberleben zu erforschen, wurde

8 Archiv EKFS: A26/2003. Untersuchungen zum Einfluß der HLA-MICA/B-Antigene auf Organfunktionen und Langzeitüberleben nach Nierentransplantation.

9 Kotsch K, Kunert K, Merk V, Reutzel-Selke A, Pascher A, Fritzsche F, Tullius SG, Pratschke J. Novel markers in zero-hour kidney biopsies indicate graft quality and clinical outcome. *Transplantation* 2010;90(9):958–65.

10 Seiler M, Brabcova I, Viklicky O, Hribova P, Rosenberger C, Pratschke J, Lodererova A, Matz M, Schönemann C, Reinke P, Volk HD, Kotsch K. Heightened expression of the cytotoxicity receptor NKG2D correlates with acute and chronic nephropathy after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2007;7(2):423–33.; Kunert K, Seiler M, Mashregi MF, Klippert K, Schönemann C, Neumann K, Pratschke J, Reinke P, Volk HD, Kotsch K. KIR/HLA ligand incompatibility in kidney transplantation. *Transplantation* 2007;84(11):1527–33.; Kotsch K, Martins PNA, Klemz R, Janssen U, Gerstmayer B, Dernier A, Reutzel-Selke A, Kuckelkorn U, Tullius SG, Volk HD. Heme Oxygenase-1 ameliorates ischemia/reperfusion injury by targeting dendritic cell maturation and migration. *Antioxid Redox Signal* 2007;9(12):2049–64.; Kotsch K, Frank U, Reutzel-

von der Forschergruppe erstmalig in einer kinetischen Untersuchung die Induktion von HLA-MIC-Antigenen und ihrem Rezeptor NKG2D mittels real-time RT-PCR im Urinzellsediment von 52 Patienten auf mRNA-Ebene gemessen. Ferner untersuchten die Forscher die Expression von NKG2D und HLA-MICA in 109 Nierenbiopsien. Bei der RT-PCR-Untersuchung handelt es sich um ein aufwendiges gentechnologisches Verfahren. Bei diesem wurden von Dr. Kotsch und ihrer Arbeitsgruppe transkribierte DNA-Abschnitte, die die Expression von HLA-MIC-Antigenen und ihren Rezeptor NKG2D kodieren, mit einer polymerase chain reaction (PCR) nachgewiesen.

Dr. Kotsch und ihre Forscherkollegen konnten im Rahmen des Projekts – im Gegensatz zu bislang publizierten Daten – zeigen, dass in Nieren-Transplantatbiopsien keine erhöhten mRNA-Expressionslevel von MICA-Antigenen nachgewiesen werden können. Sie sind daher mit einer akuten zellulären oder chronischen Abstoßung des Transplantats nicht in Verbindung zu bringen. In einer weiterführenden Arbeit (Kotsch et al. Transplantation 2010) konnten die Forscher allerdings eine bedeutsam verstärkte HLA-MIC Expression in Nieren-Nullbiopsien von Spendern nach Hirntod nachweisen, sodass Organe dieser Spender in ihrer Qualität als Transplantate eingeschränkt erscheinen.⁹ Die Daten der von den Forschern erhobenen Urin- und Gewebeprobe zeigten des Weiteren eine deutliche Assoziation zwischen der mRNA-Expression des Rezeptors NKG2D und einer akuten sowie chronischen Transplantatdysfunktion. Dieses Untersuchungsergebnis bildete die Grundlage für weiterführende Studien, in denen erstmals die Bedeutung der Inkompatibilität zwischen den polymorphen killer-cell immunglobulin-like Rezeptoren auf Natürlichen Killerzellen (NK) und ihren korrespondierenden HLA-Liganden für das Risiko einer akuten Abstoßung nach allogener Nierentransplantation identifiziert werden konnte. Somit wurde die bis dato ungeklärte Bedeutung der NK-Zellen bei Abstoßungsreaktionen von Organen nach Transplantation nachgewiesen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen des von der Else Kröner-Fresenius-Stiftung geförderten Projekts wurden auf nationalen als auch internationalen Kongressen vorgestellt und in mehreren renommierten Journalen veröffentlicht.¹⁰ Außerdem wurden mit den Ergebnissen des Projekts folgende Preise gewonnen: Der Posterpreis der 18th European Immunogenetics and Histocompatibility Conference (EFI) 2004, der Posterpreis der 14. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG) 2005, der Preis für den besten Abstract der 20th European Immunogenetics and Histocompatibility Conference (EFI) 2006 und der Genzyme Forschungspreis für Transplantationsimmunologie 2007.

Selke A, Pascher A, Faber W, Warnick P, Hoffman S, Francuski M, Kunert C, Kuecuk O, Schumacher G, Wesslau C, Lun A, Kohler S, Weiss S, Tullius SG, Neuhaus P, Pratschke J. Methylprednisolone therapy in deceased donors reduces inflammation in the donor liver and improves outcome after liver transplantation: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2008;248(6):1042–50.

Wirkung von Immunsuppressiva auf Gefäßwandeigenschaften nach Nierentransplantation

Einem weiteren Forschungsprojekt aus dem Problemfeld Nierentransplantation widmeten sich Privatdozent Dr. med. Markus Kosch, Privatdozent Dr. med. Martin Hausberg und Dr. med. Detlef Lang an der Medizinischen Klinik und Poliklinik D des Universitätsklinikums Münster (Allgemeine Innere Medizin sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie). Sie befassten sich mit der Frage, welchen Einfluss bestimmte bei Nierentransplantationen eingesetzte Immunsuppressiva darauf haben, dass eine große Zahl von Patienten nach einer Transplantation an kardiovaskulären Komplikationen sterben oder das Spenderorgan verlieren, weil es in seiner Funktion versagt. In einem zweiten Schritt ging es ihnen darum, zu klären, welche immunsuppressive Alternativen sich zu jenen Pharmaka anbieten, die diese Komplikationen hervorrufen und welche alternativen postoperativen Therapien zu empfehlen sind. Bei ihrem Forschungsprojekt wurden sie von der Else Kröner-Fresenius-Stiftung mit 162 800 Euro auf drei Jahre hin unterstützt.¹¹

Im Zentrum der Untersuchungen von Dr. Kosch und Kollegen stand die chronische Transplantatnephropathie, also eine durch bestimmte Immunsuppressiva verursachte Funktionseinbuße einer Spenderniere nach einer Nierentransplantation. Dass die Transplantatnephropathie vor allem durch Veränderungen der Gefäße im Transplantat bestimmt wird, war bekannt. Ursächlich dafür sind unter anderem niedriger Blutdruck und verschiedene immunologische Prozesse. Patienten nach Nierentransplantation weisen zudem wegen langjähriger Niereninsuffizienz vor der Transplantation arteriosklerotische Veränderungen in ihren Gefäßen auf. Diese stellen Risikofaktoren für das Überleben der Transplantate und letztlich auch der Patienten dar. Außerdem war bekannt, dass bei Patienten nach Nierentransplantation eine Störung funktioneller Gefäßwandeigenschaften vorliegt. So setzen Endothelzellen in den Gefäßen normalerweise zahlreiche Stoffe frei, die die Blutgefäße erweitern und somit Arteriosklerose vorbeugen können. Diese Funktion der Oberflächenzellen der Gefäße ist bei Patienten nach Nierentransplantation nicht mehr in vollem Maße gegeben, und die Dehnbarkeit der Gefäße ist stark eingeschränkt. Außerdem trägt eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems zur Störung der Gefäßwandfunktion bei. Ein weiterer Einflussfaktor der pathologischen Gefäßwandveränderungen nach Transplantation sind monozytäre Zellen des Empfängers, also die zentralen Effektorzellen der erworbenen und angeborenen Immunität. Sie beeinflussen nach Nierentransplantation zusätzlich die Entwicklung von Arteriosklerose.

Ziel einer Therapie nach Nierentransplantation – und auch der Immunsuppression – sollte es nach Auffassung von Dr. Kosch und seinen Kollegen sein, ein Fortschreiten der Gefäßwandveränderungen zu verhindern. Pro-

11 Archiv EKFS: A24/2004. Einfluss von Sirolimus und Mycophenolat Mofetil auf die Gefäßwandeigenschaften großer Arterien bei nierentransplantierten Patienten – vasoprotektiver Effekt einer Calcineurininhibitor-freien Immunsuppression?

blematisch dabei war, dass die bei nierentransplantierten Patienten üblicherweise zum Einsatz kommenden Calcineurininhibitoren – also Stoffe, die das Enzym Calcineurin, das eine wichtige Rolle in der Regulation der Immunantwort spielt, hemmen – zwar die Rate akuter Abstoßungsreaktionen gegen das transplantierte Organ effektiv verringern, aber oft zu niedrigem Blutdruck führen und arteriosklerotische Veränderungen fördern.

In ihrem Forschungsprojekt setzten sich die Mediziner zum Ziel, den Einfluss einer Calcineurininhibitor-freien Immunsuppression auf das sympathische Nervensystem, auf prognostisch hochrelevante Gefäßfunktionsparameter und auf serologische Marker der Endothelaktivierung zu prüfen. Dadurch wollten sie zum einen genauere Einblicke in die kardiovaskulären Pathomechanismen nach einer Nierentransplantation erlangen und zum anderen immunsuppressive Alternativen erproben. Im Tierexperiment konnten die Forscher bereits nachweisen, dass die Calcineurininhibitor-freien Immunsuppressiva antiinflammatorische und antiarteriosklerotische Wirkung haben. Allerdings war noch nicht klar, ob der Einsatz dieser Immunsuppressiva auch bei nierentransplantierten Patienten die gestörten Gefäßwandeigenschaften im Gegensatz zu einer Standardimmunsuppression günstig beeinflussen können.

Mithilfe aufwendiger Verfahren untersuchten die Antragsteller, ob eine Calcineurininhibitor-freie Immunsuppression langfristig die Funktion großer Arterien bei nierentransplantierten Patienten beeinflusst und ob dabei die Aktivität des sympathischen Nervensystems unterbunden wird. Zudem analysierten sie *in vitro*, ob dabei endotheliale und monozytäre Marker verändert werden. Die ersten 24 Monate der auf drei Jahre angelegten Studie waren für die Rekrutierung der Patienten veranschlagt.

Die Arbeitsgruppe war gut vorbereitet, ihr lagen die Ergebnisse früherer Arbeiten zur Störung der strukturellen und funktionellen Eigenschaften arterieller Gefäße bei verschiedenen Patientenkollektiven (z. B. mit Hypertonie, Niereninsuffizienz, Nierentransplantation, Hyperparathyreoidismus) vor. Neben den erforderlichen hämodynamischen Messmethoden hatten sie dafür auch moderne Ultraschalltechniken etabliert, mit denen sowohl strukturelle Veränderungen als auch funktionelle Parameter großer Arterien nichtinvasiv bestimmt werden können.

Aus Vorarbeiten war den Forschern ferner bekannt, dass die Aktivierung des sympathischen Nervensystems eine wesentliche Kovariante darstellt, die die funktionellen Wandeigenschaften großer Arterien beeinflusst und somit auch den Effekt einer therapeutischen Intervention auf funktionelle Gefäßwandeigenschaften beeinflussen kann. Dies musste daher auch in den neuen Untersuchungen Berücksichtigung finden. Als Methode zur Messung der sympathischen Nervenaktivität wurde die Mikroneurografie, die minimalinvasive Direktableitung der Aktivität postganglionaler sympa-

thischer Nervenfasern in peripheren Nerven etabliert. Mithilfe dieser Technik wurden Veränderungen der autonomen Kreislaufregulation bei niereninsuffizienten Patienten bestimmt und Beziehungen zu deren gestörten Gefäßwandeigenschaften hergestellt.

Auch im Bereich der Regulation des programmierten Zelltods von Monozyten waren von der Forschergruppe wichtige Vorarbeiten geleistet worden. So konnten sie in ihren Studien nachweisen, dass Monozyten im Zentrum der Entwicklung proinflammatorischer und arteriosklerotischer Prozesse stehen, dass die Infiltration von mononuklearen Zellen das Nierentransplantat gefährden und dass dessen Überleben von der Aktivität der Monozyten abhängt.

Für ihre von der EKFS geförderten Forschungsarbeiten rekrutierten die Münsteraner Forscher innerhalb von zwei Jahren 80 nierentransplantierte Patienten mit stabiler Transplantatfunktion. Die Patienten wurden jeweils zwei bis vier Monate nach Transplantation in die Studiengruppe integriert, randomisiert eingeteilt und danach entweder – wie zuvor – mit der bisherigen Standard-Dreifach-Immunsuppression – Calcineurininhibitor, Mycophenolat Mofetil oder Sirolimus, Steroide – behandelt oder auf das Ausschleichen des Calcineurininhibitors innerhalb von sechs Wochen eingestellt, wobei in Bezug auf das Transplantatüberleben volle Therapiesicherheit bestand. Die Nachbeobachtungszeit erstreckte sich über drei Jahre, wobei die wissenschaftlichen Erhebungen bei Einschluss in die Studie, nach sechs Monaten sowie nach ein, zwei und drei Jahren erfolgten. Die Untersuchungen bezogen sich dabei auf die sympathische Nervenaktivität, den Skelettmuskelblutfluss, den Blutdruck der Arteria brachialis, die Intima-Media-Dicke der Arteriae carotis und brachialis, die Dehnbarkeit der Arteriae carotis und brachialis, endothelvermittelte flussabhängige Gefäßerweiterung sowie endothelunabhängige nitroglycerin-induzierte Gefäßerweiterung der Arteria brachialis. Ferner ging es um die Bestimmungen endothelialer Marker sowie Marker der inflammatorischen Aktivität, die Isolation von humanen Monozyten und anschließende Kultivierung über 24 Stunden, die Untersuchung auf Apoptose, TF- und Hitzeschockprotein-Expression, die Detektion von endothelialen Progenitorzellen und zirkulierenden Endothelzellen.

Als Ergebnis konnten die Forscher festhalten, dass das Absetzen des Calcineurininhibitors zu keiner Verbesserung der Endothelfunktion führt. Eine Cyclosporintherapie hat ihrer Studie zufolge per se keinen substantiellen Einfluss auf die Funktionsstörung großer Arterien. Ein Einfluss von Sirolimus und Mycophenolat Mofetil auf die Eigenschaften von arteriellen Gefäßen konnte nicht nachgewiesen werden. Das Absetzen von Cyclosporin bei nierentransplantierten Patienten führte zu einer erheblichen Blutdruckerkrankung, jedoch ohne dass sich die Aktivität des sympathischen Nervensystems verändert hätte. Patienten, die den Calcineurininhibitor weiterhin

erhielten, entwickelten eine Anzahl von CD34-positiven Endothelvorläuferzellen. Ob diese Zellen jedoch eine Funktion erfüllen und ob die erhöhte Anzahl in Zusammenhang mit der Endothelfunktion steht, konnten die Forscher im Untersuchungszeitraum noch nicht verifizieren. Bezüglich der Monozyten verursachte der Verzicht auf Calcineurininhibitoren nach ihren Erkenntnissen kein Monozytensterben oder einen Gerinnungsanstieg gegenüber der Vergleichsgruppe an Patienten, die weiterhin mit dem Calcineurininhibitor behandelt wurden.

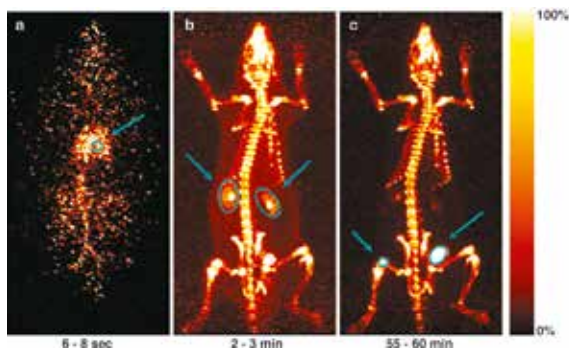
Durch ihre Forschungsarbeiten konnten Dr. Kosch und Kollegen also die Wirkungsweise des Calcineurininhibitors, einer Calcineurininhibitorfreien Immunsuppression und der Cyclosporintherapie detailliert darlegen. Die Ergebnisse ihres Forschungsprojekts publizierten Kosch und Kollegen in verschiedenen internationalen Fachzeitschriften.¹²

12 Hausberg M, Lang D, Levers A, Suwelack B, Kisters K, Tokmak F, Barenbrock M, Kosch M. Sympathetic nerve activity in renal transplant patients before and after withdrawal of cyclosporine. *J Hypertens* 2006;24:957–64.; Hillebrand U, Schillers H, Riethmüller C, Stock C, Wilhelmi M, Oberleithner H, Hausberg M. Dose-dependent endothelial cell growth and stiffening by aldosterone: endothelial protection by eplerenone. *J Hypertens* 2007;25(3):639–47.; Hillebrand U, Lang D, Telgman RG, Stock C, Wilhelmi M, Oberleithner H, Hausberg M. Nebivolol decreases endothelial cell stiffness via the estrogen receptor beta: a nanoimaging study. *J Hypertens* 2009;27(3):517–26.; Di Marco GS, Hausberg M, Hillebrand U, Rustemeyer P, Wittkowski W, Lang D, Pavenstädt H. Increased inorganic phosphate induces human endothelial cell apoptosis in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294(6):F1381–7.

Schädigungen tubulärer Transportmechanismen in Nieren nach Nierentransplantation

Nach einer Nierentransplantation kommt es häufig zu einer akuten Dysfunktion der Transportprozesse in den Nieren. Diese Funktionsstörung in den Nierentubuli kann langfristig Störungen im Gleichgewicht des Salz-Wasser- und Säure-Basen-Haushaltes hervorrufen, die wiederum zu Bluthochdruck führen können. Obwohl diese unmittelbar nach der Transplantation einsetzenden Funktionsstörungen von erheblicher klinischer und prognostischer Relevanz sind, war lange Zeit unklar, durch welche Mechanismen auf zellulärer Ebene diese Störungen hervorgerufen werden.

In früheren Untersuchungen nach Nierentransplantation wurde bereits eine erhöhte Harnausscheidung aufgrund einer nicht ausreichenden Resorption filtrierter Substanzen in der Niere festgestellt. Die im Zusammenhang mit der Transplantation stehende Veränderung der Diurese, die post operationem als Folge einer verminderten Reabsorption von Natrium verstärkt auftreten kann, nimmt beim Menschen etwa zwölf Stunden nach der Nierentransplantation spontan ab. Beginn und Ende dieser akuten Veränderung der Diurese sind abhängig von der Natrium-Reabsorptionskapazität. Bei einer akuten Abstoßung des transplantierten Organs sind glomeruläre Filtrationsrate, renaler Blutfluss und Urinfluss häufig vermindert. Dabei ist die Menge der gelösten, osmotisch wirksamen Teilchen im Urin erhöht, die Natrium-Konzentration des Urins herabgesetzt, es liegt eine Störung des Säure-Basen-Haushaltes (Azidose) vor und es kommt zu einer erhöhten Ausscheidung sowohl von Aminosäuren (Aminoazidurie) als auch von Glukose (Glukosurie) im Harn. Langfristig zeigt sich jedoch kein typisches Muster. Als mögliche Ursache für die verminderte Wasserresorption nach Nierentransplantation wurden ebenfalls ein veränderter renaler Blutfluss oder eine Permeabilitätsstörung des Sammelrohrepithels in der Niere disku-



Repräsentative dynamische Ganzkörper PET-Scans einer Ratte nach Injektion von 15 MBq ^{18}F -Fluorid (6–8, 120–180 und 3,300–3,600 Sekunden nach Injektion), die im Rahmen des Projekts „Prävention tubulärer Transportreduktion nach Nierentransplantation mit akuter Rejektion“ angefertigt wurden.

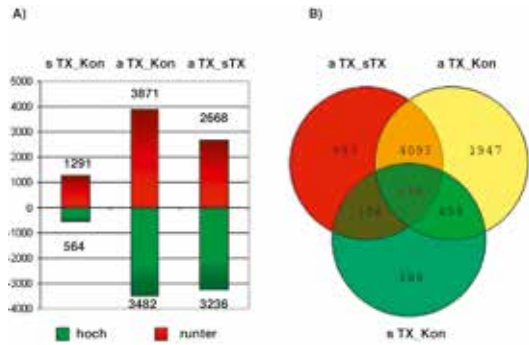
tiert. Unabhängig von diesen akuten Phänomenen steht klinisch nach einer Nierentransplantation langfristig oft eine Natrium- und Wasser-Retention im Vordergrund. Als Ursachen hierfür werden unter anderem Schädigungen aufgrund der Unterbrechung und des Wiedereinsetzens der Organdurchblutung (Ischämie und Reperfusion) im Rahmen der Transplantation, die Denervierung des Transplantats und immunologische Abstoßungsreaktionen verantwortlich gemacht.

Um diese Prozesse im transplantierten Organ näher aufzuklären, projektierte Prof. Dr. rer. nat. Eberhard Schlatter an der Medizinischen Klinik und Poliklinik D für Experimentelle Nephrologie in Münster tierexperimentelle Untersuchungen zur „Prävention tubulärer Transportreduktion nach Nierentransplantation mit akuter Rejektion“. Sein Forschungsvorhaben unterstützte die Else Kröner-Fresenius-Stiftung nach eingehender Prüfung mit 167 250 Euro auf zwei Jahre.¹³ Damit wurden neben einer Personalstelle Verbrauchsmittel und die Beschaffung von Versuchstieren finanziert.

Prof. Schlatter und sein Team waren in dem Forschungsbereich bereits ausgewiesen. In früheren Arbeiten war es ihnen erstmals gelungen, die Expression und Funktion von Transport- und Rezeptorproteinen an isolierten Nierensegmenten in einem Nierentransplantations-Modell mit akuter Abstoßung an der Ratte zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigten, dass vor allem die Funktion und Expression des Natrium-Wasserstoff-Austauschers NHE3 im proximalen Tubulus sowie des Natrium-Kanals (ENaC) im Sammelrohr während einer akuten Organabstoßung selektiv reduziert sind. Dies könnte nach den Überlegungen der Forscher über die damit verbundene Reduktion des Energieverbrauchs ein Schutzmechanismus vor einer weiteren Schädigung des Transplantats sein. Die Konsequenz hieraus ist jedoch eine erhöhte Natrium- und Wasserausscheidung. Basierend auf den bisher erarbeiteten Befunden der veränderten Expression und Funktion der Transporter und Rezeptoren des proximalen Tubulus und des Sammelrohrs der Ratte nach Nierentransplantation unter Abstoßungsbedingungen sollte nun im neuen Projekt der Frage nachgegangen werden, ob die

¹³ Archiv EKFS: A43/2005, bewilligt am 20. Juli 2005.

Zum Projekt von Prof. Schlatter: Grafik A zeigt bei syngen und allogenen transplantierten Tieren unterschiedlich exprimierte Gene. Klassenvergleiche wurden mit den BRB-Array-Tools durchgeführt. Sie dienten dazu, in der Expression deutlich veränderte Gene zwischen der syngen Gruppe (sTX_Kon) und der allogenen Gruppe (aTX_Kon) zu identifizieren, und sowohl einen Vergleich zur Kontrolle als auch zwischen den beiden Transplantationsgruppen (aTX_sTX) herstellen zu können. Diagramm B ist ein Venn-Diagramm mit der Zahl der jeweils überlappenden, in der Expression veränderten Gene.



Hemmung des Natrium-Wasserstoff-Austauschers NHE3 und des Natriumkanals ENaC bereits vor und während der ersten Tage nach Nierentransplantation mit akuter Abstoßung eine protektive Wirkung haben und die Prognose einer erfolgreichen Annahme des Organs verbessern.

Als Versuchstiere dienten wie bereits in den Voruntersuchungen Ratten. Den Tieren wurden über osmotische Minipumpen in vivo unmittelbar vor bis wenige Tage nach Transplantation ausgewählte Inhibitoren appliziert, um zu untersuchen, ob die so hervorgerufene Senkung der Aktivitäten des NHE3 und des ENaC einen Schutzeffekt auf das Transplantat hat. Mit diesem Ansatz wurden also auf pharmakologischem Weg die energieverbrauchenden Transportvorgänge vorsorglich reduziert, um die sonst beobachtete verminderte Expression der Transporter nach Transplantation unter Abstoßung zu reduzieren, wenn nicht gar zu verhindern.

Die Forscher konzentrierten sich auf den NHE3, weil er die wesentliche direkte bzw. indirekte Komponente der Aufnahme von Ionen, Substraten und Wasser über die Membran des proximalen Tubulus darstellt. Der NHE3 wird, wie sie feststellen konnten, unter akuter Abstoßung nach Nierentransplantation in seiner Expression stark herunterreguliert, was zu einer deutlichen Hemmung der proximalen Resorption und somit erhöhten Natrium- und Wasserausscheidung führt. Ein positiver Effekt dieser Regulation ist nach der Erklärung der Forscher der dadurch verringerte Energieverbrauch im proximalen Tubulus, der weitere Zellschäden in der Stressphase des Organs nach der Transplantation reduzieren hilft. Um diesen Effekt zu erzielen ohne eine Herunterregulation des Natrium-Wasserstoff-Austauschers in den proximalen Tubuluszellen zu erreichen, hemmten sie vor und während der ersten Tage nach allogener Nierentransplantation im Rattenmodell den NHE3 systemisch, und zwar mittels eines spezifischen NHE3-Hemmers, den sie über osmotische Minipumpen applizierten.

Nach Beendigung dieser Versuchsserie konnten sie festhalten, dass die sonst unter Abstoßung nach allogener Transplantation beobachtete Reduktion der NHE3-Expression weniger ausgeprägt war. Ebenso war die Abnahme der

Natrium-Wasserstoff-Aktivität unter diesen Bedingungen im Vergleich zur akuten Abstoßung ohne NHE3-Inhibition deutlich vermindert. Aus diesem Grund stellt die Hemmung des NHE3 nach Auffassung von Prof. Schlatter und seinem Team möglicherweise einen sinnvollen Ansatz bei der Unterstützung der Nierenfunktion in der akuten Phase nach Nierentransplantation dar.

Die Arbeitsgruppe untersuchte außerdem systematisch, ob außer den von ihnen bereits identifizierten Proteinen weitere Transportproteine und Rezeptoren sowie die zellulären Faktoren, die diese regulieren, unter akuter Abstoßung nach Nierentransplantation verändert werden. Hierzu führten sie Microarray Analysen von ca. 30 000 Genloci durch, die den ersten umfassenden Ansatz zur Identifikation der Genexpressionsänderungen nach Nierentransplantation in der Ratte darstellen. Dazu stellten sie Vergleiche zwischen akuten Transplantationsmodellen – mit und ohne Abstoßung – und Kontrollnieren an, wobei sie genomweite Expressionsänderungen unter strikt definierten Bedingungen registrierten. Prof. Schlatter und seine Mitarbeiter konnten dabei eine große Zahl von Genen neu identifizieren, die in ihrer Expression verändert waren und möglicherweise als neue Marker bei Nierentransplantationen genutzt werden können. Das Team um Prof. Schlatter stellte zudem fest, dass neben pro-inflammatorischen Signalwegen viele regulatorische oder protektive Gene nach akuter Abstoßung hochreguliert waren, was sie im Sinne einer protektiven Antwort des Organs deuteten. Die pathophysiologischen Mechanismen, die zu diesen Expressionsänderungen führen und die klinischen Konsequenzen, die sich aus den Expressionsänderungen dieser Gruppe von Genen während der akuten Rejektion ergeben, machen nach Auffassung der Forscher weitere detaillierte mechanistische Analysen sinnvoll und eröffnen neue Perspektiven für therapeutische Ansätze nach Nierentransplantation.

In weitergehenden Untersuchungen versuchte die Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin in Münster mittels Positronen-Emissions-Tomografie (PET), eine Abstoßungsreaktion zu einem frühen Zeitpunkt nichtinvasiv zu diagnostizieren und somit möglicherweise einen neuen Ansatz für die Klinik zu liefern. Bisher kann eine solche Abstoßungsreaktion nur durch länger dauernde Diagnostik oder invasiv über eine für das Organ belastende Nierenbiopsie diagnostiziert werden. Die PET ermöglicht eine nichtinvasive Bestimmung regionaler Durchblutung und spezifischer Stoffwechselforgänge. Im Fall der untersuchten Ratten ließen sich so Schädigungen des Nierengewebes in vivo nachweisen. Um die regionale Perfusion, das Blutvolumen und den regionalen Sauerstoffverbrauch zu bestimmen, benutzten die Forscher markiertes Wasser. Sie überprüften damit, ob es im Rahmen verschiedener Nierenschädigungen zu einer Veränderung der genannten Parameter kommt. Damit beschränkten die Forscher um Prof. Schlatter Neuland, denn bislang gab es nur wenige Daten zum Ein-

satz der PET bei der Transplantation menschlicher Nieren. Untersuchungen der Perfusion und renaler Transportmechanismen von Rattennieren mittels Kleintier-PET waren zum Zeitpunkt des Projektbeginns überhaupt noch nicht veröffentlicht.

Die erste Serie zur Etablierung der Positronen-Emissions-Tomografie an der Ratte diente der Erfassung von seitengetrenten Nierenfunktionsparametern wie der Nierenperfusion und der glomerulären Filtrationsrate mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung. Dies ist inzwischen weitgehend standardisiert. Darüber hinaus haben die Forscher um Prof. Schlatter den Einfluss der renalen Ischämie auf den Glukosestoffwechsel untersucht. Damit etablierten sie erstmals PET-Messungen von Nierenfunktionsparametern an der Ratte. In einer weiteren Versuchsserie konnten sie mittels eines Markers für den Glukosestoffwechsel und für die glomeruläre Filtrationsrate den Einfluss der Transplantation auf diese Parameter in vivo nichtinvasiv analysieren.

Die Ergebnisse der Forschungsarbeiten wurden in einer Reihe bedeutender Fachzeitschriften wie *Pflügers Archiv (European Journal of Physiology)*¹⁴, im *European Journal of Nuclear Medicine*¹⁵, im *Journal of the American Society of Nephrology*¹⁶ und dem *BioMed Central Genomics*¹⁷ veröffentlicht.

Mechanismen humoraler Reaktivität bei Nierentransplantation

In der Transplantationsimmunologie werden traditionell vor allem die T-Zell-abhängigen Immunmechanismen untersucht. Daher waren therapeutische Strategien im Zusammenhang mit Transplantationen ebenfalls in erster Linie auf eine Unterdrückung T-Zell-medierter Alloreaktivitäten konzentriert. Vergleichsweise wenig Aufmerksamkeit wurde alternativen Abstoßungsmechanismen geschenkt, obwohl die Rolle Antikörper-vermittelter humoraler Alloreaktivität bereits seit Längerem sowohl für die akute als auch chronische Transplantatabstoßung aufgezeigt wurde.

Ein wesentlicher Effektormechanismus humoraler Abstoßung ist eine Alloantikörper-vermittelte Aktivierung des Komplementsystems im Transplantat. Dabei handelt es sich um eine Abfolge von Reaktionen bestimmter im Serum vorkommender Proteine, die durch Antikörper hervorgerufen werden. Für den Nachweis dieser das Immunsystem generell aktivierenden Alloantikörper im Serum steht bereits seit Längerem ein großes Repertoire unterschiedlicher Testsysteme zur Verfügung. Mit ihnen war allerdings mit den herkömmlichen Testverfahren keine klare Unterscheidung zwischen klinisch hochrelevanten Komplement-fixierenden und klinisch weniger bedeutsamen nicht Komplement-fixierenden Anti-HLA-Alloantikörpern möglich.

Diese Unterscheidung machten Prof. Georg Böhmig und Dr. Markus Wahrmann mit ihren Forschungsarbeiten möglich, die sie mit Unterstützung der Else Kröner-Fresenius-Stiftung am Universitätsklinikum Wien durchführten. Um das Vorhaben umzusetzen, hatten sie bei der Stiftung im Mai

14 Reuter S, Velic A, Schröter R, Edemir B, Gabriëls G, Bleich M, Schlatter E. Protective role of NHE-3 inhibition in rat renal transplantation undergoing acute rejection. *Pflügers Archiv* 2008;456(6):1075–84.

15 Schnöckel U, Reuter S, Stegger L, Schlatter E, Schäfers KP, Hermann S, Schober O, Gabriëls G, Schäfers M. Dynamic 18F-fluoride small animal PET to non-invasively assess renal function in rats. *Europ J Nucl Med*, 2008;35(12):2267–74.

16 Edemir B, Reuter S, Borgulya R, Schöter R, Neugebauer U, Gabriëls G, Schlatter E. Acute rejection modulates gene expression in the collecting duct. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:538–46.

17 Edemir B, Kurian S, Eisenacher M, Lang D, Müller-Tidow C, Gabriëls G, Salomon DR, Schlatter E. Activation of counter-regulatory mechanism in a rat renal acute rejection model. *Bio Med Central Genomics* 2008;9:71.

2006 die Fördersumme von 142 130 Euro (62 130 Euro für Personal und 80 000 Euro für Verbrauchsmittel) beantragt. Nach eingehender Prüfung durch die Wissenschaftskommission der Stiftung wurde der Antrag schließlich bereits einen Monat später in modifizierter Form mit 91 570 Euro Gesamtfördersumme (51 570 Euro für Personal und 40 000 Euro für Verbrauchsmittel) genehmigt. Die Änderung in der Projektförderung hing damit zusammen, dass Dr. Wahrmann aufgrund seiner Qualifikation und Expertise sowie seiner einschlägigen Vorarbeiten auf dem Gebiet der Komplementbiologie die aus Stiftungsgeldern finanzierte Stelle selbst übernehmen sollte.

Das Projekt trug den Titel: „Ex-vivo Detektion Komplement-fixierender Alloreaktivität: Ein Surrogatmarker für humorale Nierentransplantat-Abstoßung?“ Die Arbeiten wurden zum 1. November 2006 an der Wiener Universitätsklinik für Innere Medizin III, Abteilung für Nephrologie und Dialyse, unter der Leitung von Professor Dr. Georg A. Böhmig und unter Mitarbeit des Biochemikers Dr. Markus Wahrmann aufgenommen und im Dezember 2008 abgeschlossen.

Eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe des Universitätsklinikums Wien mit Forschern aus den Bereichen klinische Transplantationsmedizin, HLA-Serologie und Pathologie hatte sich vor der Antragstellung bereits seit Jahren ausführlich mit der Thematik der Abstoßung von Spenderorganen durch Antikörper befasst, die im Rahmen einer Immunreaktion des Empfängers gebildet und gegen das transplantierte Gewebe gerichtet sind. Dabei war auch im humoralen Bereich der Einfluss des Komplementproteins C4 deutlich geworden, ein Schlüsselfaktor des klassischen (v. a. durch Antikörper aktivierten) Komplementwegs. Ein wesentlicher Forschungsschwerpunkt war der Nachweis des C4-Spaltprodukts C4d in Nierentransplantaten, welches als Marker für Antikörper-vermittelte Komplementaktivierung im Transplantat und damit humorale Abstoßung eingestuft werden konnte. Das Ziel des von der EKFS geförderten Projekts bestand nun darin, einen nichtinvasiven Test zu entwickeln, der in der klinischen Routine einfach durchführbar ist und einen treffsicheren Nachweis von dem Transplantat potenziell schädlichen Komplement-aktivierenden Alloreaktivitäten ermöglichen sollte.

Die Arbeitsgruppe bediente sich dafür eines durchflusszytometrischen Assays (sog. FlowPRA). Bei dem Verfahren nutzten die Forscher HLA-Antigen-beschichtete Mikropartikel, an die sich Antikörper, die in Patientenseren enthalten sind, binden, und ggf. auch das Komplementsystem aktivieren. Sie konnten dabei mit speziellen Detektionsmethoden auch das Komplement-spaltprodukt C4d als Indikator für eine Antikörper-vermittelte klassische Komplementaktivierung auf der Partikeloberfläche nachweisen. Unter Verwendung dieses In-vitro-Testprinzips – in der Fachbezeichnung [C4d]-FlowPRA – sollte nun in weiteren Untersuchungen der Beweis erbracht werden, dass der Nachweis von Alloreaktivitäten mit Komplement-aktivierender

Von 2006 bis 2008 förderte die EKFS ein Projekt an der Wiener Universitätsklinik für Innere Medizin III, Abteilung für Nephrologie und Dialyse. Prof. Dr. Georg Böhmig (auf dem Foto: stehend) und Dr. Markus Wahrmann (sitzend) forschten unter dem Titel „Ex-vivo-Detektion Komplement-fixierender Alloreaktivität: Ein Surrogatmarker für humorale Nierentransplantat-Abstoßung?“.



18 Bartel G, Wahrmann M, Exner M, Regele H, Schillinger M, Hörl WH, Böhmig GA. Determinants of the complement-fixing ability of recipient pre-sensitization against HLA antigens. *Transplantation* 2007;83(6):727–33.; Wahrmann M, Exner M, Schillinger M, Haidbauer B, Regele H, Körmöczy GF, Hörl WH, Böhmig GA. Pivotal Role of Complement-Fixing HLA Alloantibodies in Pre-sensitized Kidney Allograft Recipients. *Am J Transplant.* 2006;6:1033–41.

Potenz in Körperseren einen verlässlichen Hinweis auf potenzielle humorale Abstoßungsprozesse gibt.

Als Basis einer Ex-vivo-Evaluation sollte der Nachweis Komplement-fixierender Alloantikörper unter Verwendung einerseits zellunabhängiger (FlowPRA Screening und „Single Antigen Testing“), andererseits zellabhängiger (flowzytometrisches Crossmatch; FCXM) Methoden dienen.

Eine durch Alloantikörper ausgelöste Ablagerung des C₄-Spaltprodukts C₄d auf HLA-beschichteten Mikropartikeln sollte dabei unter Verwendung eines extra hierfür generierten Fluoreszenz-markierten Anti-C₄d-Antikörpers detektiert werden. Für den simultanen Nachweis von Alloantikörperbindung (IgG), Komplementablagerung (C₄d), und Antigen differenzierung war die Etablierung innovativer Techniken notwendig.

Um sie als Surrogat-Marker, also einen Ersatz-Marker für die bisherigen biopsiegestützten Ergebnisse zu etablieren, musste ein direkter Abgleich der neu entwickelten Tests mit den herkömmlich in vivo gewonnenen Ergebnissen erfolgen. Hierfür wurde, nach Etablierung, Optimierung und Standardisierung serologischer Assays unter Verwendung neu etablierter Assays eine umfangreiche Auswertung in einem Kollektiv von 300 konsekutiven Nierentransplantatempfängern vorgenommen.

Bereits im Zwischenbericht, der der Stiftung im Januar 2008 vorgelegt wurde, wurden die ersten Ergebnisse präsentiert. Zum einen gelang den Forschern unter Optimierung und Modifikation des Prinzips des [C₄d]FlowPRA eine Analyse der Faktoren, die die Komplement-aktivierende Fähigkeit von Alloreaktivitäten bestimmen. Zum anderen konnten sie in Analysen bestimmter Serien die Assoziation zwischen [C₄d]FlowPRA und humoraler C₄d-positiver Transplantatdysfunktion nach Nierentransplantation nachweisen. Die Ergebnisse dieser Analysen wurden in den Journalen *Transplantation* und *American Journal of Transplantation* veröffentlicht.¹⁸

Durch die Abwandlung der FlowPRA-Technik für den Nachweis von Antikörper-Subklassen (Immunglobulin-Subklassen, kurz: Ig-Subklassen) konnten die Faktoren näher untersucht werden, die die Fähigkeit

von Antikörpern, Komplement zu aktivieren, bestimmen. Dafür wurden vor der Transplantation entnommene Seren von 70 sensibilisierten ([IgG] FlowPRA-positiven) Patienten mittels [IgG1]-, [IgG2]-, [IgG3]-, [IgG4]-, [C4d]- und [C1q]FlowPRA HLA-Klasse-I und -II-Screening untersucht. Die Analyse ergab eine Dominanz von IgG1, gefolgt von IgG3 für beide HLA-Klassen. Am seltensten war eine Testpositivität für IgG4 zu beobachten. Auffallend war, dass in der überwiegenden Anzahl von Seren mehrere Klassen in Kombination, teilweise auch kombiniert mit IgM, nachweisbar waren. Zudem wurde eine statistisch bedeutsame Korrelation zwischen IgG1, IgG3 bzw. IgM als Komplement-aktivierende Antikörper deutlich. Angesichts der häufigen Präsenz mehrerer Komplement-aktivierender Immunglobulin-Isotypen und -Subklassen gingen die Forscher darüber hinaus der Frage nach, ob das gleichzeitige Vorliegen verschiedener Alloreaktivitäten eine Komplementfixierung begünstigt. Eine daraufhin durchgeführte Analyse ergab schließlich, dass Seren am häufigsten Komplement fixieren, wenn alle drei verschiedenen Komplement-aktivierenden Isotypen bzw. Subklassen, also IgG1, IgG3 und IgM, nachweisbar sind. Eine C4d-Ablagerung war bei Präsenz nur einer Komplement-aktivierenden Reaktivität seltener zu beobachten.

In diesem Zusammenhang ging die Forschergruppe um Prof. Böhmig der Frage nach, ob bestimmte Sensibilisierungsereignisse in der Vorgeschichte der Patienten (Vortransplantation, Schwangerschaft, Bluttransfusion) Einfluss auf die Fähigkeit eines Patientenserums haben, Komplement bzw. C4d zu fixieren. Sie kamen hier zu dem Ergebnis, dass aus dem Kollektiv vorsensibilisierter Patienten nur Vortransplantationen, nicht aber auch Schwangerschaft und Bluttransfusionen, eine Komplement-fixierende Aktivität begünstigen.

Um schließlich die Assoziation zwischen In-vitro-Detektion von C4d und Biopsieergebnissen in vivo zu untersuchen, wurde eine detaillierte Analyse von 105 biopsierten Patienten (159 Biopsien insgesamt) und 159 korrespondierenden Seren evaluiert. Die Ergebnisse dieser Analyse zeigen, dass der [C4d]FlowPRA als Diagnostikum bei Transplantatdysfunktion eine C4d-Positivität mit guter Verlässlichkeit voraussagen kann.

Abschließend wollten die Forscher noch die Frage klären, ob auch bei optimaler Transplantatfunktion Alloantikörper im Serum nachweisbar sind und ob derartige Reaktivitäten ein ungünstiges Transplantatüberleben im Langzeitverlauf voraussagen. Ein wesentliches Ergebnis war hier, dass Patienten mit exzellenter Transplantatfunktion nicht signifikant seltener Antikörper-positiv waren (27 Prozent der Patienten [IgG]FlowPRA-, 15 Prozent [C4d]FlowPRA-positiv). Es fand sich zudem kein Unterschied im Anteil von Spender-spezifischen Reaktivitäten. Für die Gruppe Antikörper-positiver Patienten mit exzellenter Einjahres-Transplantatfunktion ist ein wesentliches

Ergebnis, dass, mit Ausnahme eines Falles, im Langzeitverlauf keine wesentliche Funktionsverschlechterung zu beobachten war.

Böhmig und seine Mitarbeiter haben mit ihren Forschungsarbeiten, deren Ergebnisse sie vor allem in den Zeitschriften *Transplantation* und *American Journal of Transplantation* publizierten¹⁹, einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis der Komplementaktivierung in Zusammenhang mit Nierentransplantationen geleistet und neue Marker vorgestellt, die insofern „Surrogatmarker“ sind, weil sie indirekt Aufschluss über die Abstoßungsprozesse geben.

Zur Behandlung zystischer Nierenerkrankungen

Zu den zentralen Fragen der Nephrologie gehören die Erforschung der Genese des chronischen Nierenversagens und dessen Therapie. Zystische Nierenerkrankungen sind in diesem Zusammenhang von großer Bedeutung. So ist bekannt, dass chronisches Nierenversagen bei Kindern in den weitaus meisten Fällen auf Krankheiten aus dem Formenkreis zystischer Nierenerkrankungen zurückgeführt werden kann. Auch bei etwa 10 Prozent der erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen können sie als Ursache ausgemacht werden. Die Erkrankungen zeigen unabhängig vom Alter stets den gleichen Verlauf: Die Nierenkanälchen vergrößern sich kontinuierlich, was letztlich zu chronischem Nierenversagen führt. Die Therapie der zystischen Nierenerkrankungen setzt bislang ausschließlich an den Symptomen an. In den frühen Stadien ist sie auf eine Kontrolle des Blutdrucks und auf die Punktion von Zysten zur mechanischen Entlastung begrenzt. In den fortgeschrittenen Stadien verbleibt allein eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder letztlich Nierentransplantation. In beiden Fällen ist eine verkürzte Lebenserwartung der Patienten die Folge.

Diese Umstände stellten für den nephrologisch versierten Regensburger Molekular- und Zellanatomen Prof. Dr. Ralph Witzgall eine besondere Herausforderung dar. Seiner Ansicht nach konnte das Wachstum der Zysten nur dann gehemmt werden, wenn die um die Zysten gelegene Substanz zwischen den Nierenzellen, die sogenannte extrazelluläre Matrix, abgeräumt werden kann. Mit seinen Mitarbeitern am Lehrstuhl für Molekulare und Zelluläre Anatomie der Universität Regensburg hatte er bereits Befunde dafür gesammelt, dass extrazelluläre Protein-abbauende Enzyme aus der Familie der Matrixmetalloproteinasen (MMPs) dabei eine wichtige Rolle spielen. Sein Vorhaben, für das er bei der Else Kröner-Fresenius-Stiftung um Unterstützung nachsuchte, bestand folglich darin, die Hemmstoffe von MMPs auf ihre therapeutische Wirksamkeit bei zystischen Nierenerkrankungen zu überprüfen und dadurch langfristig neue Möglichkeiten zur Behandlung dieser Krankheiten zu eröffnen. Die EKFS förderte das vielversprechende Projekt mit dem Titel „Inhibitoren von Matrixmetalloproteinasen als neuartige

¹⁹ Bartel G, Regele H, Wahrmann M, Huttary N, Exner M, Hörl WH, Böhmig GA. Posttransplant HLA alloreactivity in stable kidney transplant recipients-incidences and impact on long-term allograft outcomes. *Am J Transplant* 2008;8(12):2652–60.; Bartel G, Wahrmann M, Exner M, Regele H, Huttary N, Schillinger M, Körmöczi GF, Hörl WH, Böhmig GA. In vitro detection of C4d-fixing HLA alloantibodies: associations with capillary C4d deposition in kidney allografts. *Am J Transplant* 2008;8(1):41–9.; Bartel G, Wahrmann M, Exner M, Regele H, Schillinger M, Hörl WH, Böhmig GA. Determinants of the complement-fixing ability of recipient presensitization against HLA antigens. *Transplantation* 2007;83(6):727–33.

Werkzeuge zur Verhinderung der Progression zystischer Nierenerkrankungen“ über zwei Jahre mit insgesamt 62 000 Euro.²⁰

Für MMPs interessierte sich Prof. Witzgall besonders, weil sie eine große Familie extrazellulärer Enzyme bilden, die für den Umbau des Bindegewebes notwendig sind. Sie sind bei verschiedenen physiologischen und pathologischen Prozessen von zentraler Bedeutung, unter anderem auch bei der Entwicklung der Nieren. Ein Charakteristikum der MMPs ist die Anwesenheit eines Zinkrests, der für die enzymatische Aktivität maßgeblich ist. Prof. Witzgall konnte mit seinem Team bereits in einem Rattenmodell einer speziellen polyzystischen Nierenerkrankung in den Nieren mit vielen Zysten erhöhte Spiegel der Matrixmetalloproteinasen MMP-2 und MMP-14 nachweisen. Dies veranlasste ihn, die Hypothese aufzustellen, dass diese Enzyme die extrazelluläre Matrix um die Zysten herum abbauen und damit deren Expansion erleichtern. Und tatsächlich konnte er nachweisen, dass die Behandlung der Ratten mit einem Hemmstoff gegen MMPs zu einem leicht verminderten Zystenwachstum führte.

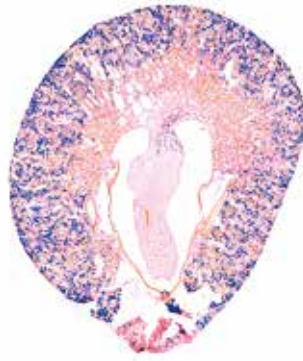
20 Archiv EKFS: A20/2005.

Er wollte nun die im Rattenmodell besagter polyzystischen Nierenerkrankung erhobenen Befunde auf die Maus übertragen. Der Vorteil von Mausversuchen besteht darin, dass bei Mäusen zahlreiche gentechnisch veränderte Mutanten zur Verfügung stehen. Das war insofern von Belang, als die mutierten Gene, die zystische Nierenerkrankungen auslösen, bereits fast ausnahmslos identifiziert waren und damit ein Verständnis der molekularen Pathogenese der Erkrankung erreicht werden konnte.

Prof. Witzgall griff in seinen Untersuchungen auf eine bestimmte Mausmutante zurück, in der polyzystische Nieren aufgrund einer Mutation im Nephronophthise Typ 3-Gen entstehen. Die erkrankten Mäuse sterben nach etwa neun bis zehn Monaten an chronischem Nierenversagen. Sie entwickeln also eine mäßig fortschreitende Form der Erkrankung. Die Tiere wurden zum einen mit dem synthetischen MMP-Hemmer Ro 28-2653 behandelt. Zum anderen wurden transgene Tiere etabliert, die den natürlich vorkommenden MMP-Hemmer Timp-2 überproduzieren.

Im Versuchsprotokoll mit dem synthetischen MMP-Hemmer Ro 28-2653 wurden erkrankte Tiere kurz nach dem Absetzen von der Mutter über eine Schlundsonde mehrmals wöchentlich behandelt. Die Nierenfunktion wurde über Analysen verschiedener Blut- und Urinparameter verfolgt, außerdem wurden die Nieren nach Versuchsende einer histologischen Analyse unterzogen. Dabei zeigten sich allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Tieren, denen kein MMP-Hemmer verabreicht wurde. Allerdings war eine deutliche Tendenz dahingehend zu beobachten, dass die mit dem Hemmstoff behandelten Tiere schlechtere Nierenfunktionswerte aufwiesen, die gehemmten Proteinase also offensichtlich nicht für das Zystenwachstum verantwortlich waren.

Prof. Dr. Ralph Witzgall arbeitete über neue Behandlungsmethoden zystischer Nierenerkrankungen. Die EKFS förderte das Projekt über zwei Jahre mit insgesamt 62000 Euro. Die Abbildung stammt aus einer der Veröffentlichungen Witzgalls zu diesem Thema.



In einem zweiten Versuchsansatz etablierte Prof. Witzgall mit seinem Team transgene Mäuse, die einen natürlich vorkommenden MMP-Hemmer, das Timp-2 Protein, überproduzieren. Es wurden mehrere transgene Linien etabliert und untersucht, wobei sich Witzgall und Kollegen auf nur eine Linie konzentrierten. Das von ihnen benutzte System sah zudem vor, dass das Transgen durch Gabe von Doxyzyklin im Trinkwasser induziert werden konnte und ansonsten normalerweise abgeschaltet war.

Den Mäusen wurde ab dem Alter von acht Wochen Doxyzyklin in einer Konzentration von 2 mg/ml über das Trinkwasser verabreicht. Nach weiteren 14 Wochen wurde der Versuch beendet und die Tiere getötet. Es war nun zu erwarten, dass die Induktion des Timp-2 Proteins durch Doxyzyklin zu einem verlangsamten Zystenwachstum führen würde. Zu ihrer Überraschung mussten die Forscher jedoch beobachten, dass unabhängig von der Anwesenheit des Transgens Doxyzyklin ein erhöhtes relatives Nierengewicht zu konstatieren war. Die histologische Analyse machte deutlich, dass das erhöhte Nierengewicht durch ein vermehrtes Zystenwachstum verursacht wurde. Um auszuschließen, dass Doxyzyklin einen unspezifischen wachstumsbeschleunigenden Effekt ausübte, wurden auch Kontrolltiere, die keine polyzystische Nierenerkrankung entwickelten mit Doxyzyklin behandelt. Bei ihnen konnte keine Veränderung des relativen Nierengewichtes festgestellt werden. Als weiterer unerwünschter Effekt nach Gabe von Doxyzyklin kam es zudem zur vermehrten Ablagerung von extrazellulärer Matrix, die wiederum bei den Kontrolltieren nicht beobachtet werden konnte. Im Gegensatz zu den erhofften Ergebnissen konnte keine von Doxyzyklin unabhängige Wirkung von Timp-2 festgestellt werden. Dies war möglicherweise dadurch bedingt, dass Doxyzyklin selber einen stark wachstumsfördernden Effekt auf die Zysten ausübte.

Als Ergebnis konnte Prof. Witzgall festhalten, dass aufgrund seiner Versuche unklar ist, warum Doxyzyklin das Zystenwachstum in den Mäusen mit einer Mutation im Nephronophthise Typ 3-Gen stark beschleunigt. „Unsere Ergebnisse“, schrieb er resümierend, „sind aber ein erster Hinweis darauf, dass die unkritische Gabe von Doxyzyklin bei bestimmten Patienten mit

polyzystischer Nierenerkrankung den Krankheitsverlauf bei länger dauernder Gabe möglicherweise verschlechtern kann. Die Gabe von unspezifischen Matrixmetalloproteinaseinhibitoren, zu denen auch das einen Komplex mit Zink eingehende Doxzyklin gehört, kann demzufolge nicht empfohlen werden.“²¹

Die Ergebnisse der Untersuchungen veröffentlichte Witzgall in der Zeitschrift *Histochemistry and Cell Biology*.²²

Die Bedeutung von Carnosinase-1 für Diabetes und seine Spätfolgen

Bei Patienten mit Diabetes Typ 2 kommt es häufig zu schwerwiegenden Spätfolgen ihrer Erkrankung, zum Beispiel zu diabetischem Nierenversagen (diabetische Nephropathie). Die Frage, was genau die Ursache dafür ist, untersuchte Dr. Marcus Möller an der II. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums der RWTH Aachen. Die Else Kröner-Fresenius-Stiftung unterstützte ihn dabei über zwei Jahre mit insgesamt 96 000 Euro.²³

Aus Arbeiten Heidelberger Forschergruppen war Möller bekannt, dass Diabetes Typ 2 und das mit ihm assoziierte Nierenversagen genetische Ursachen haben kann. So war eine bestimmte Gensequenz (CNDP1) identifiziert worden, in der eine Mutation vorlag, die für das Enzym Carnosinase-1 (kurz CN1) kodiert. Dieses wiederum spaltet ein bestimmtes Dipeptid (L-Carnosin) in die Bestandteile L-Histidin und Beta-Alanin. Im menschlichen Organismus wird CN1 in der Leber und in bestimmten Zellen des Zentralnervensystems gebildet und in das Serum abgegeben. Außerdem kann es bei Patienten mit diabetischem Nierenversagen besonders stark im Nierengewebe nachgewiesen werden. Wie es dazu kommt, war bis dato ungeklärt.

Dr. Müller und seinen Mitarbeitern ging es bei dem von der EKFS unterstützten Forschungsvorhaben darum, dies zu erforschen. Sie wollten also überprüfen, ob L-Carnosin den Stoffwechsel bei Diabetes beeinflusst und ob es –wie es das vermehrte Vorkommen im Nierengewebe nahelegte – das Risiko für eine diabetische Nephropathie erhöht. Dazu arbeiteten Möller und Mitarbeiter am Diabetes-Mausmodell. Möller war darauf bestens vorbereitet, denn er hatte bereits früher ein Tool entwickelt, mit dem Zellen der Nierenkörperchen in vivo genetisch hergestellt werden können. Um zu belastbaren Ergebnissen zu kommen, beschritt er mit seiner Forschergruppe zwei Versuchswege. Bei der ersten Versuchsreihe nutzte er ein gut charakterisiertes diabetisches Mausmodell, in dem er bei den Versuchstieren die L-Carnosin-Konzentration im Serum durch Zufütterung anhob. Dies war durch Substitution im Trinkwasser möglich. Die unterschiedlichen Konzentrationen von L-Carnosin sollten es dann ermöglichen, festzustellen, ob eine Dosis-Wirkbeziehung besteht. Die Forscher versprachen sich hier zudem Erkenntnisse darüber, ob ein möglicher Effekt durch L-Carnosin direkt vermittelt wird

²¹ Archiv EKFS: P15/2005. Abschlussbericht Witzgall, S. 3.

²² Osten L, Kubitza M, Gallagher AR, Kastner J, Olbrich H, de Vries U, Kees F, Lelongt B, Somlo S, Omran H, Witzgall R. Doxycycline accelerates renal cyst growth and fibrosis in the pcy/pcy mouse model of type 3 nephronophthisis, a form of recessive polycystic kidney disease. *Histochem Cell Biol* 2009;132(2):199–210.

²³ Archiv EKFS: A75/2005.

oder ob ein Metabolit (L-Histidin oder Beta-Alanin) Veränderungen bewirkt, wie sie L-Carnosin zugeschrieben werden.

In einem alternativen Ansatz überexprimierte Möller humane Carnosinase-1 in der Leber und im Zentralnervensystem transgener Mäuse und imitierte somit das Expressionsmuster von CN1 im Menschen. Dafür waren aufwendige Arbeiten notwendig, denn bei Nagetieren verbleibt CN1 im Zytosol (Grundplasma) der Zellen und wird nicht ins Serum abgegeben. Außerdem wird es nicht wie beim Menschen in der Leber und im Zentralnervensystem exprimiert. Um dies aber zu ermöglichen, haben Möller und seine Mitarbeiter humanes CN1 in gesamter Länge aus einem IMAGE-Kon in einen Leber-spezifischen Expressionsvektor (pTTR1 ExV3) kloniert und komplett sequenziert. Dadurch exprimierten nun die für das Experiment herangezogenen transgenen Mäuse humanes CN1 in der Leber und in bestimmten Bereichen ihres Zentralnervensystems. Da dieses humane CN1 ein intaktes Signalpeptid enthält, wurde CN1 dann auch wie im Menschen in das Serum abgegeben.

Mit diesen beiden Versuchsanordnungen gelang es, die Pathomechanismen von Carnosinase-1 auf die Genese des Typ-2-Diabetes erstmals herauszuarbeiten. Im ersten Versuch, bei dem L-Carnosin im Trinkwasser verabreicht wurde, erschien der L-Carnosinspiegel deutlich erhöht. Bei den transgenen Mäusen war der L-Carnosinspiegel im Serum unter die nachweisbare Grenze gefallen. Damit war klar, dass der L-Carnosinspiegel im Serum in den Versuchsanordnungen nach Belieben erhöht und gesenkt werden konnte, was für das weitere Prozedere von großer Bedeutung war.

In beiden Versuchen hatte sich zudem gezeigt, dass durch L-Carnosin der diabetische Stoffwechsel erheblich verschlechtert wird. Um nun zu klären, wie L-Carnosin konkret die Stoffwechsellage beeinflusst, bestimmten Möller und Mitarbeiter den Insulinspiegel im Serum im Verhältnis zum Nüchtern-glukosespiegel. Dabei zeigte sich, dass in den transgenen Tieren der Insulinspiegel trotz höherem Glukosespiegel herabgesetzt war, während in den Tieren mit L-Carnosin-Zufütterung der Insulinspiegel bei fast normalem Blutzuckerspiegel erhöht war. Damit konnte der Nachweis erbracht werden, dass L-Carnosin direkt auf die Insulin-Sekretion einwirkt. Das bestätigte sich in zusätzlichen Glukosebelastungs- und Insulin-Sensitivitätstests.

Um nun zu prüfen, wie die Insulinausschüttung von L-Carnosin reguliert wird, wurden Insulin produzierende Zellen in Kultur mit verschiedenen Konzentrationen von L-Carnosin behandelt. Dabei ließ sich eine nur schwache Insulinsekretion feststellen. In einer zweiten Versuchsreihe wurde das Gewebe des Pankreas der Versuchstiere untersucht. Dabei zeigte sich eine deutliche Hyperplasie (Zellvermehrung) der Pankreasinseln in den L-Carnosin-substituierten Mäusen. Die Hyperplasie betraf eine bestimmte Art von Zellen, die Beta-Zellen. Daraus konnten Möller und Mitarbeiter schließen,

dass L-Carnosin die Insulinsekretion primär über diese Beta-Zellmasse positiv beeinflusst.

Beim Menschen konnte daraufhin eine Beziehung zwischen der Aktivität der Carnosinase-1 mit dem Risiko für eine diabetische Nephropathie festgestellt werden. Auch bei einer Reihe von Versuchstieren war es möglich, eine diabetische Nephropathie mit den Hauptsymptomen Proteinurie, mesangiale Hyperplasie und renale Hypertrophie festzustellen. Allerdings ließ sich bei keinem der Tiere eine Verbindung zwischen dem Ausmaß der diabetischen Nephropathie und dem Carnosinspiegel im Serum nachweisen. Deshalb wurden hier weitere Experimente unternommen.

Die Ergebnisse von Möller und seiner Forschergruppe bedeuten nicht nur einen wesentlichen Schritt in der Aufklärung der Genese von Nephropathie nach Diabetes Typ 2, sie empfehlen L-Carnosin auch als einen vielversprechenden pharmakologischen Angriffspunkt für eine neuartige Therapie von Diabetes-Patienten. Um das Potenzial dieses Ansatzes zu prüfen, ist es notwendig, die diabetische Stoffwechsellage und die diabetischen Spätschäden durch pharmakologische Manipulation des Carnosinase-1-Weges zu verbessern. Als Ansatzpunkt haben Möller und Mitarbeiter mit dem sogenannten vascular endothelial growth factor (VEGF) eine Komponente ausgemacht, die möglicherweise von L-Carnosin beeinflusst wird. Dafür nahmen Möller und seine Forschergruppe weitere Tierexperimente in Angriff.

Möller und seine Mitarbeiter konnten ihre bedeutenden Ergebnisse im international renommierten Fachjournal *Diabetes*²⁴ und im *The American Journal of Pathology*²⁵ publizieren. In weiterführenden Versuchen haben Möller und sein Forscherteam herausgearbeitet, dass diabetische Nephropathie wenigstens teilweise rückbildungsfähig ist. Zwar können sich die Podozyten (Filterzellen) der Niere nicht selbst regenerieren, aber wie Möller und seine Mitarbeiter feststellten, gibt es direkt angrenzende Zellen der Bowman'schen Kapsel (Parietalzellen), die Podozyten regenerieren können. Sie konnten erstmals zeigen, dass sogenannte transitorische Zellen am Übergang zwischen Parietalzellen und Podozyten existieren, die sowohl podozytäre als auch parietale Markerproteine exprimieren und dass letztlich Podozyten aus Parietalzellen rekrutiert werden. Die Ergebnisse dieser Studien konnten im höchsten Journal der Nephrologie, dem *Journal of the American Society of Nephrology*²⁶ publiziert werden – und das mit größtem Erfolg: Ein Bild des Hauptbefundes wurde als Titelbild für die Printausgabe des Journals ausgewählt. Außerdem wurde Dr. Möller aufgrund seiner bahnbrechenden Forschungsergebnisse auf zahlreiche internationale Kongresse eingeladen.

- 24 Sauerhöfer S, Yuan G, Braun GS, Deiner M, Neumaier M, Gretz N, Floege J, Kriz W, van der Woude F, Moeller MJ. L-carnosine, a substrate of carnosinase-1, influences glucose metabolism. *Diabetes* 2007;56(10):2425–32.
- 25 Hakroush S, Moeller MJ, Theilig F, Kaissling B, Sijmonsma TP, Jugold M, Akeson AL, Traykova-Brauch M, Hosser H, Hähnel B, Gröne HJ, Koesters R, Kriz W. Effects of increased renal tubular vascular endothelial growth factor (VEGF) on fibrosis, cyst formation, and glomerular disease. *Am J Pathol* 2009;175(5):1883–95.
- 26 Appel D, Kershaw DB, Smeets B, Yuan G, Fuss A, Frye B, Elger M, Kriz W, Floege J, Moeller MJ. Recruitment of podocytes from glomerular parietal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(2):333–43. Dazu Kommentar in: *J Am Soc Nephrol* 2009;20(2):231–33. Ferner: Smeets B, Uhlig S, Fuss A, Mooren F, Wetzels JF, Floege J, Moeller MJ. Tracing the origin of glomerular extracapillary lesions from parietal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(12):2604–15.

2 — Kardiovaskuläre Medizin

¹ Archiv EKFS: Projekte-übersichten.

² Archiv EKFS: P32/1995.

³ Archiv EKFS: P27/2001.

⁴ Archiv EKFS: P37/2001, P10/2003.

DIE KARDIOLOGIE STAND in der Projektförderung der EKFS bislang nicht im Zentrum. Das lag vor allem an dem anfänglich geringen Bekanntheitsgrad der Stiftung in kardiologischen Fachkreisen. Nach einigen gering dotierten Projekten in den Jahren 1992–1994 nahm die Stiftung 1995 eine größer angelegte Förderung im Bereich der Herz-Kreislauf-Forschung auf. In diesem Jahr wurden vier Projekte mit einem Gesamtvolumen von fast 400 000 DM gefördert.¹ Eines dieser Projekte zur Vaskulären Medizin stand unter Leitung von Dr. R. Arendt von der Medizinischen Klinik und Poliklinik I Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München. Bei dem Projekt über den „Einfluss von Streß auf Entwicklung und Folgen einer koronaren Herzkrankheit“ standen vaskulär-kardiologische Fragestellungen im Mittelpunkt.² 2001 erhielt Dr. A. Hoffmeister von der Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Universitätsklinik in Ulm Fördergelder in Höhe von 97 500 DM zugesprochen, mit denen er zwei kardiologische Studien finanzierte: das Teilprojekt „Prognostischer Wert verschiedener inflammatorischer und infektiologischer Marker bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK)“ und Untersuchungen zum „Zusammenhang zwischen Paradontitis bzw. parodontopathogenen Bakterien und der KHK“.³ In einem weiteren kardiologischen Forschungsprojekt ging Dr. Schwinger 2001 mit Unterstützung der EKFS der Frage nach, ob „die Entwicklung einer Hypertrophie des menschlichen Herzens durch Blockade des Calcineurin pathways hemmbar“ ist. 2003 bewilligte die Stiftung zudem Prof. Michael Böhm und Dr. Bodo Cremers aus Homburg an der Saar Mittel zur „Charakterisierung der Wirkung und der zugrundeliegenden Signaltransduktionsprozesse von Lysophosphatidsäure (LPA) am Herzen“.⁴

Nach den ersten zwei Jahrzehnten einer eher sporadischen Kardiologie-Förderung konnten in den Jahren 2008 bis 2011 einige von der EKFS unterstützte kardiologische Projekte abgeschlossen werden, die beachtliche Ergebnisse lieferten.

Hierzu zählen Projekte zu Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Stress, chronisches Nierenversagen und auch genetische Dispositionen, die den Salzhaushalt regulieren. Ergebnisse aus den von der EKFS geförderten Projekten wurden unter anderem in den Zeitschriften *Hypertension*, *Circulation Research* und *New England Journal of Medicine* veröffentlicht.

Andere Projekte waren der Behandlung von Infarkten gewidmet. Es ging um neue Untersuchungsmethoden zum Ausmaß von Schäden durch Infarkt, sodann um die Frage, wie geschädigtes Herzgewebe regeneriert werden kann und um die Regeneration von geschädigten Gefäßen. Hierzu wurde etwa in den Zeitschriften *Cellular Physiology and Biochemistry* und *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* veröffentlicht.

5 Archiv EKFS: P27/2005F.

6 Ebd.

Genetische Faktoren bei essentieller Hypertonie

Die sogenannte essentielle oder auch primäre Hypertonie geht mit einer Rötung der Gesichtsfarbe einher und wird deshalb auch als „roter Hochdruck“ bezeichnet. Sie ist ein wesentlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und für Todesfälle als deren Folge. Essentielle Hypertonie ist eine der häufigsten internistischen Erkrankungen in Deutschland und der gesamten Westlichen Welt. Allein 55 Prozent aller in der Bundesrepublik lebenden 35- bis 74-Jährigen sind betroffen – Tendenz steigend. In etwa der Hälfte der Fälle ist die essentielle Hypertonie durch genetische Faktoren bestimmt. Untersuchungen zu speziellen Formen der Hypertonie, bei denen der Bluthochdruck durch ein einzelnes Gen hervorgerufen wird, haben erbracht, dass sie mit Veränderungen der Mechanismen der Salz-Ausscheidung der Niere verbunden sind. Es ist ferner bekannt, dass der Bluthochdruck bei etwa der Hälfte aller Hypertoniker mit der Salzaufnahme in Verbindung steht. Dementsprechend wurden therapeutische Ansätze entwickelt, die Hypertonikern generell salzarme Kost vorschreiben. Allerdings gibt es bisher keine Erhebungen, wie viele der Patienten mit Bluthochdruck wirklich von einer salzarmen Ernährung profitieren.⁵

PD Dr. Eva Brand und PD Dr. Martin Bek, die an der Medizinischen Klinik und Poliklinik D, Allgemeine Innere Medizin sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten, des Universitätsklinikums Münster (UKM) arbeiten, hatten sich vorgenommen, diese Sachverhalte aufzuklären. Die EKFS förderte ihre Forschungsarbeit zu „Effektivität einer salzarmen Ernährung bei essentiellen Hypertonikern in Abhängigkeit eines genetischen Risikoprofils für die renalen Kandidatengene D1/D5 Dopaminrezeptor und G-Protein gekoppelten Rezeptorkinase 4 (GRK4)“ über zwei Jahre mit insgesamt 137 600 Euro.⁶

Brand und Bek war klar, dass sie mit ihren Untersuchungen zum Problem von salzarmer Ernährung bei essentiellen Hypertonikern über die bisherigen Forschungen hinausgehen mussten. Die meisten genetischen Studienansätze

zu Hypertonie beim Menschen waren auf Einzel-Gen-Effekte konzentriert und hatten das Phänomen der Epistasie, also der Unterdrückung oder Steigerung eines genetischen Effekts durch andere Gene oder genetische Varianten, unberücksichtigt gelassen. Die Untersuchung eben dieses epistatischen Effekts machten Brand und Bek zum Gegenstand ihrer Studie. Es ging ihnen darum, den kombinierten Effekt bereits bekannter und neu zu identifizierender Polymorphismen verschiedener Gene zu analysieren. In früheren Arbeiten hatten sie bereits nachgewiesen, dass bei Trägern bestimmter Genvariationen die Wahrscheinlichkeit, Bluthochdruck auszubilden, erheblich höher ist als bei Menschen ohne diese genetische Anlage. Auf diesen Ergebnissen bauten sie nun in ihrer neuen Studie auf.

Die These von Dr. Brand und Dr. Bek lautete, dass Varianten verschiedener Gene, die die Mechanismen der Salz-Ausscheidung der Niere beeinflussen, bei der Ausbildung einer essentiellen Hypertonie eine wichtige Rolle spielen. Wenn, so ihre Argumentation, diese Gene identifiziert werden könnten, so wäre es möglich, ein individuelles Risikoprofil für Patienten aufzustellen, das dann die Grundlage für ein verbessertes Therapiekonzept darstellte. Auf diese Weise könnte dann auch für jeden einzelnen Patienten geklärt werden, ob salzarme Ernährungsformen für seine Art des Bluthochdrucks effektiv sind, und es wäre möglich, für die Betroffenen eine individuelle anti-hypertensive Therapie auszuarbeiten.⁷

Bei der praktischen Umsetzung ihrer Forschungsarbeit gelang es Dr. Brand und Dr. Bek, für ihre Untersuchungen 789 Patienten mit Bluthochdruck zu rekrutieren und klinisch zu charakterisieren. Die Patienten wurden in ein ganzheitliches Bluthochdruckkonzept eingebunden und dabei sowohl sport- wie ernährungsmedizinisch betreut und untersucht. Außerdem wurden sie mit Stress-Management-Ansätzen getestet. Dabei fanden Brand und Bek bei spezialisierten Kollegen und Institutionen des UKM Unterstützung.⁸ Außerdem bezogen sie Münsteraner Familien – insgesamt 524 Personen aus 138 Familien (≥ 2 Kinder im Alter von ≥ 18 Jahren mit beiden Elternteilen) – als Verbundpartner der Europäischen Gesundheitsstudie in ihre Untersuchungen mit ein. Ihre Studienprotokolle umfassten konventionelle Blutdruckmessungen (zwei Hausbesuche), 24-Stunden-Blutdruckmessung, EKG und Fragebögen (Fragen zur persönlichen/familiären Krankengeschichte und zum Lebensstil). Die laborchemische Analyse beinhaltete neben einem Routine-Test, die genetische Testung des Blutes auf unterschiedliche erbliche Risikofaktoren, einen Urin-Stix und 24-Stunden-Sammelurin.⁹

Beim Screening von Kandidatengen der Salzsensitivität des Münsteraner Projekts (D1/D5-Dopamin-Rezeptor- und GRK4-Polymorphismen) identifizierten Brand und Bek insgesamt 31 genetische Varianten (DRD1, n=11; GRK4, n=20) in zum Teil potenziell funktionell relevanten Gen-Regionen.¹⁰ Die anschließende Genotypisierung der Studienpopulationen ergab, dass für

7 Ebd., Antrag Brand, S. 2.

8 Sportmedizinische Testung und Beratung durch Prof. Dr. Klaus Völker, Institut für Sportmedizin, Universitätsklinikum Münster; Bereitstellung salzreicher, mediterraner Kost durch Medizinische Klinik B und D, UKM; Stress-Management-Ansätze durch Prof. Dr. Gereon Heuft, Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie, UKM.

9 Tikhonoff V, Staessen JA, Kuznetsova T, Thijs L, Hasenkamp S, Bäumer V, Stolarz K, Seidlerová J, Filipovský J, Nikitin Y, Peleska J, Kawecka-Jaszcz K, Casiglia E, Brand-Herrmann SM, Brand E; European Project On Genes in Hypertension (EPOGH) investigators. Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Padova, Italy. SAH gene variants revisited in the European Project On Genes in Hypertension. *J Hypertens* 2008;26(2):244–50.

10 Staessen JA, Kuznetsova T, Zhang H, Maillard M, Bochud M, Hasenkamp S, Westerkamp J, Richart T, Thijs L, Li X, Brand-Herrmann SM, Burnier M, Brand E. Blood pressure and renal sodium handling in relation to genetic variation in the DRD1 promoter and GRK4. *Hypertension* 2008;51(6):1643–50.

drei DRD1-Promotorvarianten (A-48-G, G-94A, C-800T) der AGC-Haplotyp mit einem geringeren systolischen und diastolischen Blutdruck-Wert sowie einer geringeren fraktionellen distalen Natrium-Rückresorption und erhöhten fraktionellen Natrium-Ausscheidungen in Verbindung stand.¹¹

Um über Einzelgen-Effekte hinaus das Phänomen der Epistasie – als Suppression oder Potenzierung eines Geneffekts durch weitere genetische Faktoren – zu untersuchen und Erkenntnisse über Häufigkeit und Verlauf der essentiellen Hypertonie sowie Hypertonie-assoziiierter kardiovaskulärer bzw. renaler Endorganschäden in Abhängigkeit vom individuellen genetischen Risikoprofil zu gewinnen, untersuchten Dr. Brand und Dr. Bek die Studienpopulation für verschiedene Varianten und weitere Kandidatengene. Dabei erwies sich der „ecogenetic context“ also die Gen-Umwelt-Interaktion als besonders bedeutend, da zum Beispiel der Effekt genetischer Varianten vor dem Hintergrund der Salzaufnahme bzw. -ausscheidung zu analysieren war. Die entsprechenden phänotypischen Daten konnten sie vorlegen.

Die Forschungserfolge, die die Forscher in verschiedenen Fachzeitschriften veröffentlichten,¹² sind ohne Frage richtungsweisend, doch sind Brand und Bek der Überzeugung, dass in der von ihnen eingeschlagenen Richtung noch stark weitergeforscht werden muss. Mit der Bestimmung des individuellen genetischen Status in Bezug auf wichtige renale Kandidatengene der Essentiellen Hypertonie kann nach den Erkenntnissen der beiden Forscher auf jeden Fall die Grundlage zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie der Essentiellen Hypertonie gelegt werden. Damit ist ein wichtiger Schritt auf dem Weg zu einer gezielteren Anwendung spezieller Ernährungsformen / Diäten – besonders im Hinblick auf salzarme Kost –, zu einer individuellen Behandlung mit bereits existierenden Medikamenten und zur Entwicklung neuer Antihypertensiva getan. Auf weitere Sicht erhoffen sich Brand und Bek von der Bestimmung des individuellen genetischen Profils von Patienten außerdem eine Verbesserung der Voraussage der Hypertonie-Inzidenz.

Frau Dr. Brand wurde während der Arbeit an dem Projekt im Rahmen des DFG-Exzellenzprogramms mit einer Heisenberg-Professur ausgezeichnet und zum 1. Mai 2007 zur W3-Professorin ernannt. In dieser Position ist es ihr möglich, aus dem DFG-Projekt komplementäre Erkenntnisse zu weiteren Kandidatengenen zu nutzen und die Epistasie weiter zu erforschen.

Kardiovaskuläre Erkrankungen bei chronischem Nierenversagen

Ein anderer Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen ist neben der Hypertonie die chronische Niereninsuffizienz. Bis zu 10 Prozent der Bevölkerung sind vom chronischen Nierenversagen (CNV) betroffen.¹³ Im fortgeschrittenen Stadium der CNV werden Dialyse bzw. Nierentransplantation notwendig. Zugleich ist CNV mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität

¹¹ Staessen JA, Kuznetsova T, Zhang H, Maillard M, Bochud M, Hasenkamp S, Westerkamp J, Richart T, Thijs L, Li X, Brand-Herrman SM, Burnier M, Brand E. Blood pressure and renal sodium handling in relation to genetic variation in the DRD1 promoter and GRK4. *Hypertension* 2008;51:1–8.

¹² Siehe Anmerkungen oben.

¹³ Archiv EKFS: P13/0611. Auch zu Folgendem.

assoziiert, wobei als Hauptfaktoren hierfür kardiovaskuläre Ereignisse verantwortlich gemacht werden können. Tatsächlich treten bei chronisch niereninsuffizienten Patienten atherosklerotische Veränderungen verstärkt auf.

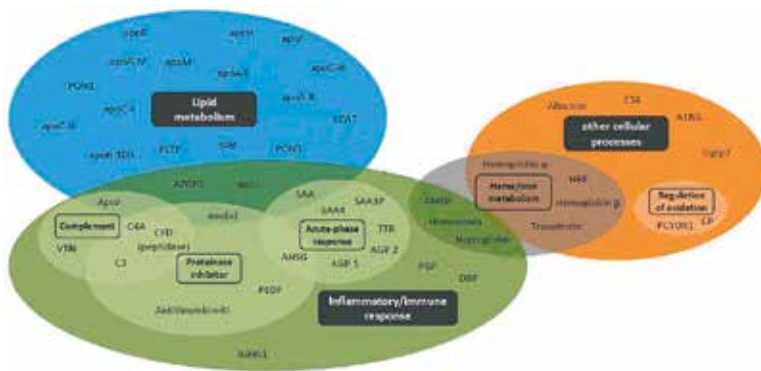
Gerade in letzter Zeit wurde die besondere Bedeutung der mit der CNV assoziierten chronischen Entzündung für die Progression der Atherosklerose und kardiovaskulärer Erkrankungen und der damit verbundenen hohen Morbidität und Mortalität erkannt. Die chronische Entzündung beim CNV ist durch erhöhte systemische Entzündungsparameter charakterisiert. Produziert werden inflammatorische Mediatoren hauptsächlich von Zellen des angeborenen Immunsystems wie z. B. Monozyten und myeloiden dendritischen Zellen, deren Dysregulation im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz schon seit Längerem bekannt ist, in Reaktion auf bakterielle bzw. T-Zell-abhängige Stimuli.

Die nur unzureichend beschriebenen molekularen Ursachen der gestörten Regulation des angeborenen zellulären Immunsystems sollten in dem Projekt „Regulation des angeborenen Immunsystems durch High-Density-Lipoprotein (HDL): Implikation sowie Evaluation neuer therapeutischer Wege bei chronisch niereninsuffizienten Patienten“ aufgeklärt werden. Antragsteller waren PD Dr. Marcus D. Säemann und Dr. Thomas Weichhart von der Klinischen Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Klinik für Innere Medizin III, der Medizinischen Universität Wien sowie Dr. Markus Tölle, Medizinische Klinik IV, Nephrologie und Endokrinologie, der Charité Campus Benjamin Franklin. Säemann und Weichhart hatten bereits in den Jahren 2006 bis 2008 die Unterstützung der Else Kröner-Fresenius-Stiftung erhalten, damals für das Forschungsprojekt „Tamm-Horsfall Glycoprotein in der Pathogenese der Myelomnie“. Tölle war in den Jahren 2007 bis 2009 für das Projekt „Untersuchungen zu funktionellen Eigenschaften von High-Density-Lipoproteinen (HDL) bei Patienten mit Niereninsuffizienz“ gefördert worden.¹⁴

Der neue Antrag ging bei der Stiftung im Februar 2007 ein und wurde im September des gleichen Jahres bewilligt. Die Förderung lief über einen Zeitraum von zwei Jahren mit einem Betrag in Höhe von 198 484 Euro. Der Förderbetrag wurde für eine Postdoc-Stelle in Wien, eine halbe MTA-Stelle in Berlin und für Verbrauchsmaterialien bereitgestellt.¹⁵

Für die Klärung der molekularen Ursachen der gestörten Regulation des angeborenen zellulären Immunsystems im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz konzentrierten sich die Forscher auf die Untersuchung von HDL-Cholesterin, das eine natürliche antiinflammatorische Wirkung auf Zellen hat. In einigen Arbeiten wurden potente antiinflammatorische Effekte von HDL auf immunokompetente Zellen in vitro demonstriert. In vivo konnte sogar gezeigt werden, dass Endotoxin-induzierter Schock als Extrembild einer Inflammation durch exogen verabreichtes HDL verhindert werden kann.¹⁶

¹⁴ Archiv EKFS: P13/0611, 151 040 Euro (Säemann, Weichhart), P09/0711 A97/06, 104 000 Euro (Tölle).
¹⁵ Archiv EKFS: P34/2007, Bewilligungsbescheid.
¹⁶ Von Eckardstein A. HDL – a difficult friend. Drug Discovery Today: Disease Mechanisms 2008;5(3–4):e315–e324.



2007 bewilligte die EKFS dem Mediziner PD Dr. Marcus D. Säemann und dem Biologen Dr. Thomas Weichhart knapp 200.000 Euro für das Projekt „Regulation des angeborenen Immunsystems durch High-Density Lipoprotein (HDL): Implikation sowie Evaluation neuer therapeutischer Wege bei chronisch niereninsuffizienten Patienten“.

HDL könnte also mit der chronischen Entzündung bei CNV im Zusammenhang stehen. In der Tat konnte die Forschergruppe in ersten Experimenten feststellen, dass die prinzipielle antiinflammatorische Wirkung von HDL bei Hämodialyse-Patienten nicht mehr vorhanden ist. Darüber hinaus wurde sogar deutlich, dass das HDL von CNV-Patienten auch eine proinflammatorische Wirkung haben kann.

Um herauszufinden, warum das HDL dieser Patienten seine antiinflammatorische Eigenschaft verloren hatte, wurde in einem ersten Schritt das HDL von gesunden Probanden mit CNV-Patienten mittels Massenspektrometrie verglichen. Vier Proteine konnten identifiziert werden, die statistisch signifikant im HDL von Urämiepatienten spezifisch vorkommen bzw. angereichert sind: Surfactant-associated protein B (SP-B), Apo-CII, Serum Amyloid A und AMBP. Weitere Studien sollen die funktionelle Relevanz dieser Änderungen untersuchen.

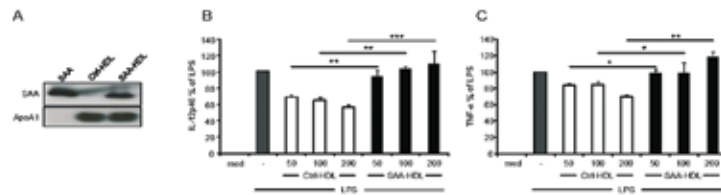
Die Forscher konzentrierten sich nun auf die bei der Massenspektrometrie festgestellte Oxidation von Apo-A1, dem Hauptproteinbestandteil von HDL. Es zeigte sich, dass die Oxidation von Apo-A1 die Funktion von HDL inhibiert. Wenn das HDL von Hämodialysepatienten mit gesunden Patienten verglichen wird, so zeigt sich interessanterweise keine vermehrte Oxidation oder auch Oxidationsbereitschaft. Erst weiterführende funktionelle Analysen brachten schließlich den Nachweis, dass das Serum Amyloid A (SAA) im HDL der nierensuffizienten Patienten stark vermehrt und für den proinflammatorischen Effekt verantwortlich ist. Die Ergebnisse dieser Forschung wurden im *Journal of the American Society of Nephrology* veröffentlicht.¹⁷

Weiterführende Arbeiten sollen nun klären, ob urämisch verändertes HDL nun auch als Biomarker, insbesondere durch die Quantifizierung der angereicherten Proteine wie SAA, SP-B oder AMBP, herangezogen werden kann.

Um den Mechanismus des oxidierten HDLs weiter aufzuklären, untersuchte die Forschergruppe die Wirkung von künstlich oxidiertem HDL auf den mTOR-Signaltransduktionsweg und konnte nachweisen, dass

17 Weichhart T, Kopecky C, Kubicek M, Haidinger M, Döller D, Katholnig K, Suarna C, Eller P, Tölle M, Gerner C, Zlabinger GJ, van der Giet M, Hörl WH, Stocker R, Säemann MD. Serum Amyloid A in Uremic HDL Promotes Inflammation. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(5):93447.

Aus der Förderung ging unter anderem eine Publikation im „Journal of the American Society of Nephrology“ hervor. Die Abbildungen stammen aus der Veröffentlichung.



- 18 Säemann MD, Haidinger M, Hecking M, Hörl WH, Weichhart T. The multifunctional role of mTOR in innate immunity: implications for transplant immunity. *Am J Transplant* 2009;9(12):2655–61.
- 19 Säemann MD, Poglitsch M, Kopecky C, Haidinger M, Hörl WH, Weichhart T. The versatility of HDL: a crucial anti-inflammatory regulator. *Eur J Clin Invest* 2010;40(12):1131–43.
- 20 Haidinger M, Poglitsch M, Geyeregger R, Kasturi S, Zeyda M, Zlabinger GJ, Pulendran B, Hörl WH, Säemann MD, Weichhart T. A versatile role of mammalian target of rapamycin in human dendritic cell function and differentiation. *J Immunol* 2010;185(7):3919–31.

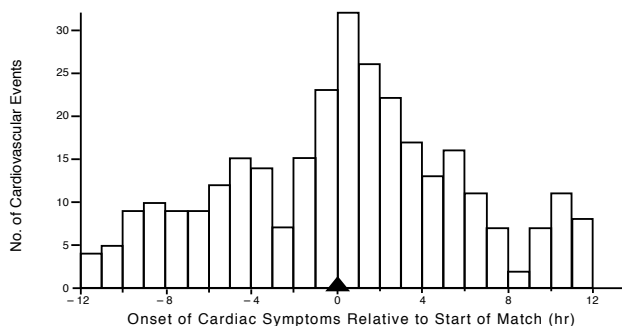
dieser gehemmt wird. Auf der anderen Seite vermag gesundes HDL den mTOR-Signaltransduktionsweg zu hyperaktivieren. Das Enzym mTOR ist wichtig für das Überleben, das Wachstum, die Proliferation und Motilität von Zellen. Damit ist mTOR Teil der Signaltransduktion im Körper und Anfang einer Kaskade von Signalwegen. Eine Hemmung von mTOR hat immunschwächende Folgen. Schon in früheren Arbeiten hatte das Team nachweisen können, dass eine Hyperaktivierung des mTOR-Weges zu einer Inhibierung des wichtigen proinflammatorischen Transkriptionsfaktors NF- κ B und so zu einer antiinflammatorischen Situation beiträgt.

Die EKFS-geförderte Studie von Weichhart, Säemann und Tölle zeigte nun erstmals, dass HDL den mTOR-Signaltransduktionsweg nutzt, um seine potenten antiinflammatorischen Eigenschaften auszuüben. Mit dem Gesamtergebnis der Arbeit, dass vor allem die gestörte Wirkung von HDL bei terminal niereninsuffizienten Patienten für eine systemisch chronische Entzündung ausschlaggebend ist, eröffnen sich außerdem völlig neue Therapiemöglichkeiten für Hämodialysepatienten.

Einige Ergebnisse ihrer Arbeiten veröffentlichten Säemann und Weichhart 2009 im *American Journal of Transplantation*. In dem Beitrag konzentrierten sich die Autoren auf die Rolle von mTOR im Kontext der angeborenen Immunabwehr, vor allem auf die pharmakologische Hemmung des mTOR und die daraus resultierende höhere Präsenz proinflammatorischer Zytokine.¹⁸

Die veränderte Qualität von HDL als Ursache einer chronischen Entzündung war Gegenstand einer Veröffentlichung im *European Journal of Clinical Investigation*, die im Jahr 2010 mit dem Titel „The versatility of HDL: a crucial anti-inflammatory regulator“ erschien.¹⁹

Im gleichen Jahr publizierten Säemann und Weichhart einen Beitrag im *Journal of Immunology*, der ebenfalls auf den von der EKFS geförderten Arbeiten basiert. Zentrales Thema ist hier der Wirkungszusammenhang des mTOR-Proteins mit dendritischen Zellen.²⁰



Von 2004 bis 2009 förderte die EKFS Studien zum Thema „Psychosozialer Stress und Herz-Kreislauf-Erkrankungen“. Das Diagramm, das einer Publikation der Projektleiterin PD Dr. Ute Wilbert-Lampen entnommen ist, zeigt die Anzahl kardialer Ereignisse vor, während und nach einem Fußballspiel der deutschen Nationalmannschaft.

Psychosozialer Stress und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Neben den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Bluthochdruck oder zu hohem Cholesterinspiegel kommt psychosozialen Faktoren wie Stress oder Depression eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu. Dieser Zusammenhang wird seit einigen Jahren in der kardiovaskulären Forschung intensiv untersucht. Seiner Aufklärung widmet sich auch die an der Münchner Medizinischen Klinik und Poliklinik I Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität als Oberärztin tätige PD Dr. Ute Wilbert-Lampen, die für zwei ihrer Forschungsvorhaben in den Jahren 2004 bis 2009 eine Förderung der Else Kröner-Fresenius-Stiftung erhielt.

Die Studie „Psychosozialer Stress und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Der Einfluss von chronischem Stress auf die Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse – Untersuchungen am Endothel und Monozyten“ wurde im Zeitraum von Januar 2004 bis Juni 2006 gefördert.²¹ Darauf folgte eine Fortsetzung mit gleichem Titel und dem Zusatz „und dendritischen Zellen“.²²

Ausgehend von der Erkenntnis, dass Stressoren wie chronischer Stress, Depression und Angst im Rahmen der adaptiven Stressantwort zur Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und zur Ausschüttung verschiedener Neurotransmitter wie dem chronischen Stresshormon Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) führen, sollte in der Studie geklärt werden, welche Bedeutung dieses chronische Stresshormon für die Pathogenese der Arteriosklerose hat. Arteriosklerose, im Volksmund auch als Arterienverkalkung bezeichnet, gilt als Hauptursache der koronaren Herzkrankheit.

Zwar konnte sich Dr. Wilbert-Lampen auf frühe Versuche W.H. Gusteins zum Zusammenhang zwischen Zentralem Nervensystem und vaskulärer Pathologie sowie auf eine Fülle neuerer epidemiologischer Daten und klinischer Studien stützen, die einen Zusammenhang nahelegten, doch stand eine überzeugende Erklärung der zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen noch immer aus.

21 Archiv EKFS: P2/2004, Antrag v. 16. September 2003.
22 Archiv EKFS: P34/2005F.

Wilbert-Lampen und ihre Forschergruppe nahmen in ihrer Studie besonders die endotheliale Dysfunktion in den Blick. Hierunter ist eine grundlegende Funktionsstörung des Endothels zu verstehen, die gemäß des „Response-to-injury-Modells“ am Anfang der arteriosklerotischen Gefäßläsion steht. Sowohl die Gefäßweitenregulation als auch Gefäßpermeabilität, die Modulation der adhäsiven Eigenschaften und die Thrombozytenaggregationshemmung sind hier gestört.²³

Inbesondere kommt es in Folge der endothelialen Dysfunktion zu Veränderungen auf molekularer Ebene und zu einer Vielzahl von Zellinteraktionen, unter anderem zu Wechselwirkungen zwischen Endothel und Monozyten, die – vermittelt vor allem durch bestimmte Adhäsionsmoleküle wie z. B. Selektine und Integrine sowie über eine Stimulation bestimmter Rezeptoren – eine verstärkte Adhärenz und Transmigration der Monozyten am Endothel bewirken: Neben der vermehrten Expression von Adhäsionsmolekülen auf den Endothelzellen kommt es zur Ausschüttung chemotaktischer Mediatoren, woraufhin die im Blut zirkulierenden Monozyten und Lymphozyten vermehrt angelockt und an die Endotheloberfläche gebunden werden (Adhäsion), um schließlich in die Intima, die innerste Gefäßwand der Arterien und Venen, einzuwandern (Transmigration). Aufgrund der zunehmenden Akkumulation von lipidbeladenen Makrophagen (vormals zirkulierende Monozyten) und dem Einsetzen prokoagulativer, entzündlicher und proliferativer Prozesse kommt es zur Bildung von Plaques und letztlich zum Gefäßverschluss.

In ihrer Studie hatten Wilbert-Lampen und ihr Team zum Ziel, die Effekte des Corticotropin-Releasing-Hormons auf die Monozyten/Endothel-Interaktion und In-vitro-Untersuchungen an Monozyten (Monozyten-Zell-Linie THP-1) und Endothelzellen (Endothel-Zell-Linie HMEC) umfassend zu erforschen. Der translationale Charakter der Studie – die klinikbezogene über die rein molekularbiologische Forschung hinausgehende Fragestellung – und der innovative Forschungsansatz überzeugten: Die Stiftungsgremien waren bereit, das Projekt von Wilbert-Lampen mit einer Förderung in Höhe von 89 500 Euro zu unterstützen.

Die Forscher konnten ihre auf Vorversuchen basierende Arbeitshypothese bestätigen, dass es unter CRH-Einwirkung zu einer gesteigerten Adhäsion und Transmigration von Monozyten am Endothel kommt. Eine wichtige Fragestellung der Studie war, ob die Adhäsion durch Aktivierung der Endothelzelle, des Monozyten oder durch Aktivierung beider Zielzellen bedingt ist. Daher wurde die Expression der verschiedenen beteiligten endothelialen und monozytären Signal- und Adhäsionsmoleküle unter CRH-Einfluss per FACS-Analyse quantitativ ermittelt. Im Rahmen dieser Versuchsreihe zeigte sich, dass die CRH-induzierte Aktivierung des Monozyten die gesteigerte Adhäsion triggert.

In einem zweiten Schritt wurde die CRH-induzierte endotheliale und monozytäre Produktion von Endothelin-1, dem stärksten gefäßverengenden Mediator und von Stickstoffmonoxid (NO), dem wichtigsten vasodilatatorischen, d.h. gefäßerweiternden, Mediator untersucht. Beide sind an der Adhäsion von Monozyten am Endothel beteiligt. Die Versuche ergaben, dass es unter Stresseinwirkung zur Induktion eines Ungleichgewichts von Endothelin und NO kommt. Außerdem gelang Wilbert-Lampen et al. eine erfolgreiche Antagonisierung: Durch Inkubierung von Monozyten- und Endothelzellen mit Astressin (als unspezifischem Antagonisten) konnten die dargestellten Effekte von CRH gehemmt werden, ohne weitere Effekte auszulösen. Zur Identifizierung der CRH-übermittelnden Effekte wurden darüber hinaus die beteiligten CRH-Rezeptoren der Adhäsionsmoleküle auf RNA- und auf Protein-Ebene ermittelt und quantifiziert.

Um verschiedene der bisher an der monozytären Zelllinie ermittelten Ergebnisse auf humane Primärkulturen zu übertragen, wiederholte die Forschergruppe um Dr. Wilbert-Lampen einige Versuche anschließend an humanen primären Monozyten aus dem Vollblut von Probanden. Ziel war es, ein Screeningverfahren zu etablieren, um die Patienten, die eine pathologische Stressantwort (z.B. eine quantitativ deutlich erhöhte CRH-Rezeptor-Expression) aufwiesen, erfassen zu können. Zu diesem Zweck sollten jeweils CRH-Rezeptoren nachgewiesen und quantifiziert und in einem In-vitro-Modell untersucht werden, ob es durch eine Stimulation mit etablierten Mediatoren (wie TNF-alpha, ox-LDL oder Endothelin-1) zu einer quantitativen Zunahme der CRH-Rezeptoren kommt.²⁴

Im Juli 2006 legte Wilbert-Lampen ihren Abschlussbericht vor. Ergebnisse der Studie wurden unter anderem im *Journal of Cardiovascular Pharmacology* und im *Journal of Psychosomatic Research* veröffentlicht und auf mehreren wissenschaftlichen Kongressen, u. a. beim Expertengespräch Kardiologie in Garmisch-Partenkirchen im Juli 2006, vorgestellt.²⁵

Aufgrund der Förderung durch die EKFS konnten bereits viele der im ersten Antrag beschriebenen Fragen erfolgreich beantwortet werden. Zugleich ergaben sich weitere interessante Aspekte, deren Bearbeitung eine sowohl personelle wie finanzielle Aufstockung erforderte. Noch während der laufenden Projektarbeit hatte Wilbert-Lampen daher die Förderung einer Ausweitung ihres Projekts beantragt, was zu dem von der EKFS finanzierten Folgeprojekt „Der Einfluss von chronischem Stress auf die Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse – Untersuchungen am Endothel, Monozyten und dendritischen Zellen“ führte.

War die These einer durch CRH-Einwirkung gesteigerten Adhärenz an das Endothel im Rahmen der früheren Studie nur durch Versuche an monozytären Zelllinien bestätigt worden, sollte dieser Zusammenhang gemäß dem neuen Antrag nun auch an primären humanen Monozyten überprüft werden.

²⁴ Archiv EKFS: P2/2004, Abschlussbericht v. Juli 2006.

²⁵ Wilbert-Lampen U, Trapp A, Modrzik M, Fiedler B, Straube F, Plasse A. Effects of corticotropin-releasing hormone (CRH) on endothelin-1 and NO release, mediated by CRH receptor subtype R2: a potential link between stress and endothelial dysfunction? *J Psychosom Res* 2006;61(4):453–60.; Wilbert-Lampen U, Straube F, Trapp A, Deutschmann A, Plasse A, Steinbeck G. Effects of Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) on Monocyte Function, Mediated by CRH-Receptor Subtype R1 and R2: A Potential Link Between Mood Disorders and Endothelial Dysfunction? *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47(1):110–16.

Das Bild zeigt PD Dr. Ute Wilbert-Lampen, die als Oberärztin an der Münchner Medizinischen Klinik und Poliklinik I Großhadern der LMU München tätig ist. Unter ihrer Leitung wurden für die Teilstudie „Emotionaler Stress: Induktion kardiovaskulärer Ereignisse?“ Einsatzprotokolle von 24 Notarztstationen im Großraum München während der Fußball-WM 2006 analysiert.



26 Archiv EKFS: P34/2005, Antrag v. 14. April 2005.
27 Ebd., Zwischenbericht v. August 2007, Abschlussbericht v. Juni 2009.

Zudem hatte sich in der vorhergehenden Studie bei ersten Vorversuchen gezeigt, dass neben CRH auch das chronische Stresshormon Beta-Endorphin eine Rolle bei der Monozyten / Endothel-Adhäsion spielt. Auch dessen Effekte wollte man nun eingehend studieren. Da sich außerdem im Rahmen neuester Forschungsarbeiten die Vermutung erhärtet hatte, dass neben Endothelzellen und Monozyten auch dendritische Zellen an der Arteriosklerose-Entwicklung beteiligt sind, wollten die Forscher auch diese in ihre Studie miteinbeziehen. Geforscht werden sollte zunächst an einer murinen DC-Zelllinie, dann an humanen myeloïden DCs.²⁶

In der erfolgreich durchgeführten Studie konnte unter anderem gezeigt werden, dass Beta-Endorphin die endotheliale sowie monozytäre Endothelin-1 Freisetzung signifikant stimuliert und die Adhäsion von Monozyten am Endothel unter Beta-Endorphin sogar noch signifikanter zunimmt als unter CRH. Es gelang außerdem, die durch Beta-Endorphin ausgelösten Effekte durch den Beta-Endorphin-Rezeptor-Antagonisten Naloxon nahezu komplett aufzuheben. Die Untersuchungen an den dendritischen Zellen bestätigten, wie sich bereits im Zwischenbericht zeigte, allerdings nicht den zunächst angenommenen Zusammenhang.

Mittels eines Proteinarrays wurden Blutproben verglichen, die jeweils vor und nach einer mentalen Stresseinwirkung (Herzkatheteruntersuchung) entnommen worden waren, um mögliche Änderungen von Zytokinen zu untersuchen. Insbesondere wurde eine Abnahme des Chemokins RANTES festgestellt.

In einem weiteren Projektteil weiteten die Forscher ihre Fragestellung auf andere Stresshormone aus: Sie wandten sich der Fragestellung zu, ob auch das chronische Stresshormon Dexamethason sowie die akuten Stresshormone Epinephrin und Norepinephrin die Endothelin-1- und NO-Freisetzung, die Endothelin-1 Rezeptor Subtyp A-Expression, die mitochondriale Aktivität, die Zellproliferation sowie das oxidative Stress-System beeinflussen können.²⁷

Die umfassenden Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen der endothelialen Dysfunktion und chronischen sowie akuten Stresshormonen,

die die Forschergruppe im Rahmen der EKFS-geförderten Studie gewinnen konnte, wurden u. a. in der Fachzeitschrift *Microvascular Research* vorgestellt. Zentrales Ergebnis des hier 2009 veröffentlichten Artikels „Modification of endothelial biology by acute and chronic stress hormones“ ist, dass akute und chronische Stresshormone die Freisetzung des Hormons Endothelin-1 signifikant erhöhen, während sich die vom Endothel freigesetzte Menge an Stickstoffmonoxid (NO) nur wenig verändert. Dr. Wilbert-Lampen und die beteiligten Mediziner kamen daher zu dem Schluss, dass gerade das Ungleichgewicht zwischen pro- und antisklerotischen Faktoren für die Entstehung einer stressbedingten, zum Herzinfarkt führenden endothelialen Dysfunktion entscheidend ist.²⁸

Neben der skizzierten Grundlagenforschung beinhaltete die vorgestellte Studie außerdem ein außergewöhnliches klinisches Teilprojekt. In der Teilstudie „Emotionaler Stress: Induktion kardiovaskulärer Ereignisse?“ gingen Wilbert-Lampen et al. der Frage nach, inwieweit ein sportliches Großereignis, das fähig ist, die „Gemüter zu erregen“, kardiovaskuläre Komplikationen induziert. Als hervorragendes Studienfeld erschien den Forschern die Fußballweltmeisterschaft in Deutschland 2006. Es sollte die Häufigkeit verschiedener kardiovaskulärer Ereignisse (wie Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, maligne ventrikuläre Herzrhythmusstörungen) vor, während und nach der Weltmeisterschaft untersucht werden. Die erhobenen Daten sollten mit den Daten eines entsprechenden Zeitraumes aus den Jahren 2003 und 2005 verglichen werden. Die Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Kliniken im Raum München, die an das Notarztsystem angeschlossen sind.²⁹

Die Stiftung befand die Studie aus zwei Gründen für förderungswürdig: zum einen wegen der zu erwartenden weiteren Aufklärung der pathophysiologischen Mechanismen, die dem Zusammenhang zwischen emotionalem Stress und kardiovaskulären Komplikationen zu Grunde liegen; zum anderen wegen des besonderen empirisch-klinischen Zugangs, den man gewählt hatte, um das Thema zu bearbeiten. Die Stiftungsgremien bewilligten daher eine Förderung in Höhe von rund 140 000 Euro.

Das Forschungsprojekt fand in der Öffentlichkeit vor dem Hintergrund der WM-Begeisterung große Beachtung. Einige Tageszeitungen und Journale stellten die Ergebnisse vor. Die Zeitschrift *Focus* etwa titelte „Infarkttrisiko – Fußballfieber geht ans Herz“ und fasste die Resultate der Großhaderner Forscher wie folgt zusammen: „Wenn Fußballfans während eines Spiels mitfiebern, kann das ihr Herz belasten: Während der Fußball-WM 2006 registrierten Mediziner mehr Herz-Notfälle als sonst.“ Für die medizinische Fachdiskussion wichtig war die Veröffentlichung der Ergebnisse im renommierten *New England Journal of Medicine*, ein bedeutender Erfolg der Wilbert-Lampen-Gruppe und somit auch der EKFS.³⁰

- 28** Nickel T, Deutschmann, A, Hanssen H, Summo C, Wilbert-Lampen U. Modification of endothelial biology by acute and chronic stress hormones. *Microvasc Res* 2009;78(3):364–69. Vgl. zu Teilfragen auch schon Wilbert-Lampen U, Trapp A, Barth S, Plaase A, Leistner D. Effects of betha-endorphin on endothelial/monocytic endothelin-1 and nitric oxide release mediated by mu1-opioid receptors: a potential link between stress and endothelial dysfunction? *Endothelium* 2007;14(2):65–71.
- 29** Archiv EKFS: P34/2005.
- 30** Wilbert-Lampen U, Leistner D, Greven S, Pohl T, Sper S, Völker C, Gütthlin D, Plasse A, Knez A, Küchenhoff H, Steinbeck G. Cardiovascular events during World Cup soccer. *N Engl J Med* 2008;358(5):475–83.

31 Wilbert-Lampen U, Nickel T, Leistner D, G thlin D, Matis T, Völker C, Sper S, Küchenhoff H, K ab S, Steinbeck G. Modified Serum Profiles of Inflammatory and Vasoconstrictive Factors in Patients with Emotional Stress-Induced Acute Coronary Syndrome During World Cup Soccer 2006. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(7):637–42.

Das Projekt war nicht als eine rein statistische Untersuchung angelegt, sondern auch molekularbiologisch rückgekoppelt.  ber den dargestellten epidemiologischen Erkenntnisgewinn hinaus konnten Wilbert-Lampen und ihre Forschergruppe die Untersuchungen rund um die Weltmeisterschaft 2006 nutzen, um die grundlegenden zentralen pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Stress und kardiovaskulärem Ereignis weiter zu erforschen und nun auch klinisch nachzuweisen.

Wie Wilbert-Lampen et al. 2010 in einer Ausgabe des *Journal of the American College of Cardiology* ausführlich dargestellt haben, interessierten sich die Mediziner hierbei insbesondere für die Veränderung entzündlicher und gef  verengender Faktoren bei Patienten, die während der Weltmeisterschaft von ACS (Akutes Koronarsyndrom) betroffen gewesen waren. Zu diesem Zweck wurde einem Teil der Patienten Blut abgenommen und gefäßverengende und entzündliche Faktoren (z.B. Endothelin-1 oder TNF-alpha) bestimmt. Als Vergleichskollektiv dienten Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis aber ohne Stresseinfluss. Im Rahmen dieser In-vivo-Studie konnten in den Blutseren der Patienten, die im Rahmen des Fu ballspieles einen Herzinfarkt erlitten haben, deutlich höhere Konzentrationen vor allem von Endothelin-1, einem Hormon, das besonders schädigende Einflusse auf die Gef   e ausübt, gemessen werden als bei Patienten, die ohne Stresseinwirkung einen Herzinfarkt erlitten haben. Zudem waren die Spiegel von Entzündungsmediatoren bei den Fußballfans deutlich erhöht.

Folglich ist – so das Fazit der Wissenschaftler – bei ACS die gezielte medikamentöse Gabe von entzündungshemmenden Mitteln, von Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten oder von Endothelin-umwandelnden Enzymen ein mögliches neues Therapiekonzept, das weiter erforscht werden muss, um die Gefahr eines stressbedingten Herztodes abzuwenden.³¹

Die Bedeutung von Resistin und C-Peptid in der frühen Atherogenese

Atherosklerose ist eine der häufigsten Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Trotz intensiver Erforschung sind die komplexen Mechanismen ihrer Entstehung noch immer nicht im Detail aufgeklärt. Soviel zumindest kann als bekannt vorausgesetzt werden: Atherosklerose kommt dadurch zustande, dass die Wände der Arterien durch unterschiedliche Prozesse zunehmend geschädigt werden, als deren wichtigste Fettablagerungen an den Gefäßwänden, reaktive Entzündungen, Zellproliferationen, Nekrosen, Bindegewebswucherungen und Verkalkungen genannt werden können. Durch diese Vorgänge kommt es zu einer Verdickung und Verhärtung der Gefäßwände, deren Folgen Elastizitätsverlust und Gefäßverengung sind, die schließlich zu Durchblutungsstörungen führen. Mit einem speziellen Thema aus dem Bereich der Atherogenese-Forschung, der Pathogenese der Atherosklerose, hat sich der Ulmer Kardiologe PD Dr. Daniel Walcher

befasst. In seinen Arbeiten „Zur Bedeutung von Resistin in der frühen Atherogenese“ ging er der Frage nach, ob plasmatische Faktoren unmittelbar zur Atherosklerose führen oder ob eine Gefäßwandverletzung der primäre Auslöser ist. Die EKFS unterstützte ihn dabei mit insgesamt 102 000 Euro von März 2006 bis Juli 2009.³²

Walcher und sein Team gingen dabei von der Hypothese aus, dass das Adipozytokin Resistin – ein Peptidhormon, das vom Fettgewebe abgesondert wird – die Entstehung von Atherosklerose fördert. Resistin ist von US-amerikanischen Forschern im Zusammenhang mit Untersuchungen zur Ausbildung von Diabetes Mellitus Typ 2 entdeckt worden. Auf der Suche nach den Ursachen einer zunehmenden Resistenz von Körperzellen gegen das Blutzucker-senkende, von den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse ausgeschüttete Hormon Insulin, stießen sie auf das Peptidhormon, das sie „Resistin“ nannten. Sie hatten festgestellt, dass bei Übergewichtigen, die Diabetes Mellitus Typ 2 ausbildeten, mit der Gewichtszunahme auch die Fettzellen größer wurden und untersuchten daraufhin, wie dies zustande kommt. Sie konnten dabei ermitteln, dass das besagte Hormon „Resistin“ in den reifen Fettzellen vermehrt vorhanden ist und die Insulinresistenz befördert.

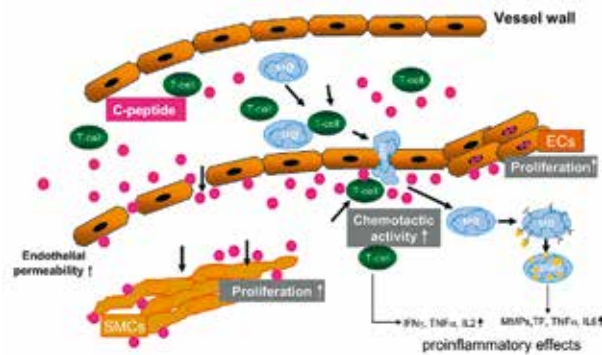
Walcher und sein Team gingen nun der Frage nach, ob Resistin bei der Ausbildung von Atherosklerose eine Rolle spielt und wenn ja welche. Dabei nahmen sie an, dass sich Resistin entweder im Rahmen einer Dysfunktion des Arterien-Endothels in der Gefäßwand ablagert oder von inflammatorischen Zellen wie Makrophagen in Plaques gebildet wird und in der Folge zur Rekrutierung weiterer inflammatorischer Zellen wie CD4-positiver Lymphozyten führt. Von den oben beschriebenen Prozessen, die zur Entstehung von Atherosklerose führten, ging es Walcher also um die Frage, wie Resistin zur Zellproliferation an den Gefäßwänden beiträgt. In einem ersten Schritt erarbeitete Walcher mit seinen Mitarbeiter daher den Signalweg zwischen den Zellen, über den Resistin die Migration CD4-positiver Lymphozyten auslöst. In komplexen In-vitro-Untersuchungen gelang es ihnen, unter anderem herauszuarbeiten, dass Resistin in CD4-positiven Lymphozyten zu einer Aktivierung eines bestimmten Enzyms (PI-3 Kinase) und zur Aktivierung kleiner Peptide (Rho-GTPasen) führt.

In weiteren Experimenten konnte Walcher zeigen, dass Resistin in CD4-positiven Lymphozyten das körpereigene Protein Src-Kinase aktiviert. Dagegen erwies sich, dass Resistin in Src-negativen Zellen keine rekrutierende Wirkung mehr auf Immunzellen ausübt. Angesichts dessen konnte Walcher nun schlussfolgern, dass die Aktivierung der Src-Kinase eine Schlüsselrolle bei der von Resistin hervorgerufenen Migration CD4-positiver Lymphozyten spielt. Die Ergebnisse seiner Forschungen zu Resistin veröffentlichte Walcher an prominenter Stelle in der Zeitschrift *Cardiovascular Research*.³³ Die Ergebnisse aus seinen Resistin-Forschungen ergänzte Walcher um Untersuchungen

32 Archiv EKFS: P09/2006. Das Projekt wurde für zwei Jahre bewilligt und kostenneutral bis Juli 2009 verlängert.

33 Walcher D, Hess K, Berger R, Aleksic M, Heinz P, Bach H, Durst R, Hausauer A, Hombach V, Marx N. Resistin: a newly identified chemokine for human CD4-positive lymphocytes. *Cardiovasc Res* 2010;85(1):167–74.

Die EKFS unterstützte in den Jahren 2006 bis 2009 die Forschungen von PD Dr. Daniel Walcher zur Bedeutung von Resistin und C-Peptid in der frühen Atherogenese. Die Abbildung veranschaulicht die Rolle von C-Peptid im Rahmen der Atherogenese bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.



34 Marx N, Walcher D. C-Peptide and atherogenesis: C-Peptide as a mediator of lesion development in patients with type 2 diabetes mellitus? *Exp Diabetes Res* 2008;385108.; Walcher D, Marx N. Advanced glycation end products and C-peptide-modulators in diabetic vasculopathy and atherogenesis. *Semin Immunopathol* 2009;31(1):103–11.; Aleksic M, Walcher D, Giehl K, Bach H, Grüb M, Durst R, Hombach V, Marx N. Signaling processes involved in C-peptide-induced chemotaxis of CD4-positive lymphocytes. *Cell Mol Life Sci* 2009;66(1112):1974–84.

zu weiteren chemotaktischen – also Immunzellen aktivierenden – Prozessen im Rahmen des Entstehens von Atherosklerose. So ging er in zahlreichen In-vitro-Untersuchungen der Frage nach, inwieweit C-Peptid durch seine chemotaktische Wirkung an der Atherogenese beteiligt ist. Das C-Peptid war dabei von besonderem Interesse, da es als Spaltprodukt bei der Bildung des blutzuckersenkenden Hormons Insulin in den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse entsteht. Hierbei kommt es zunächst zur Bildung von Proinsulin, das dann in Insulin und C-Peptid gespalten wird. Von C-Peptid wusste man lange nicht, welche Funktion es eigentlich hat. In Untersuchungen hatte sich jedoch mit der Zeit herausgestellt, dass es zahlreiche Stoffwechselprozesse beeinflusst.

Walcher wusste aus Arbeiten anderer Forschergruppen, dass Patienten mit Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes verstärkt zur Ausbildung von Atherosklerose neigen und zudem erhöhte C-Peptid-Werte aufweisen. Es lag also nahe, der Frage nachzugehen, welche Rolle C-Peptid bei der Ausbildung von Atherosklerose spielt. Walcher und seine Mitarbeiter untersuchten daher zunächst die chemotaktische Wirkung von C-Peptid auf verschiedene T-Zellen. Dabei stellte sich heraus, dass C-Peptid die Migration von frisch isolierten CD4- und CD8-positiven Zellen und verschiedenen anderen Zellen beeinflussten. Da CD4-positive Zellen die wichtigsten Lymphozyten bei der Atherogenese sind, konzentrierten sich die Wissenschaftler um Dr. Walcher nun auf diese Zellen. Dabei konnten sie die Mechanismen herausarbeiten, die zu der Zellmigration führten. Auch hier kam es zu einer Aktivierung von Src-Kinase sowie um RhoA-, Rac-1- und Cdc42-GTPasen, also kleinen Peptiden, sowie zur Ausbildung verschiedener Phosphoproteine. Die Ergebnisse zu diesen Untersuchungen, mit denen die chemotaktische Wirkung von C-Peptiden und ihr Beitrag zur Entstehung von Atherosklerose aufgeklärt werden konnte, wurden in den Zeitschriften *Experimental Diabetes Research*, *Seminars in Immunopathology* und *Cellular and Molecular Life Sciences* veröffentlicht.³⁴

Aus fetalen Mauskardiomyozyten differenzierte Herzmuskelzellen in Slices vom Herzen der Maus

In einem anderen von der EKFS geförderten Projekt ging es nicht wie voranstehend beschrieben um Risikofaktoren und Strategien zur Verhinderung von Herzinfarkten, sondern vielmehr darum, wie nach einem Infarkt die Schäden so weit wie möglich behoben werden können. Der akute Myokardinfarkt und die daraus resultierende chronische Herzinsuffizienz gehören zu den häufigsten Todesursachen in den Industrieländern. Aufgrund eines Infarktes untergegangenes Herzmuskelgewebe – Myokard – wird im Rahmen physiologischer Reparatursmechanismen des Körpers nicht durch neu gebildete Kardiomyozyten, also Herzmuskelzellen, ersetzt, sondern es vernarbt. Auch wenn die medikamentöse, interventionelle und operative Therapie des Myokardinfarktes erhebliche Fortschritte gemacht hat, gelang es bislang nicht, diesen Verlust an Herzmuskelzellen rückgängig zu machen. Entsprechend große Hoffnungen werden daher seit einiger Zeit in die Zelltherapie gesetzt. In der kardiologischen Forschung wurde in Tierversuchen und ersten klinischen Studien eine Vielzahl unterschiedlicher Zelltypen für eine Zelltherapie erprobt. Als besonders vielversprechend gelten Kardiomyozyten, die aus embryonalen oder induzierten pluripotenten Stammzellen differenziert werden. Nach ersten erfolgreichen Versuchen an Kleintiermodellen erprobten Forscher diese Therapie an Schafen. Auch hier stellten sich Ergebnisse ein, die Hoffnung machten: Nach der Injektion von aus embryonalen Stammzellen differenzierten Herzmuskelzellen in infarzierte Schafsherzen kam es zu einer erheblichen Verbesserung der linksventrikulären Auswurfraction, also der anteiligen Blutmenge, die während einer Herzaktion aus der linken Herzkammer ausgeworfen wird. Es konnte daher vermutet werden, dass die transplantierten Zellen weitgehend funktionell integriert wurden, Belege dafür fehlten jedoch.³⁵

35 Archiv EKFS: A57/2005.

36 Ebd.

Eine Kölner Forschergruppe unter Leitung von Prof. Müller-Ehmsen versuchte, eben diese Nachweise zu erbringen und zu klären, ob und wie es zur Integration von transplantierten Herzmuskelzellen kommt, die auch die für die Impulsweitergabe zwischen den Zellen essentielle elektrophysiologische Kopplung zu den Herzmuskelzellen des Empfängerherzens beinhalten muss. Prof. Müller-Ehmsen und sein Team verfügten gleichermaßen über Erfahrungen auf dem Gebiet der Zelltherapie und der elektrophysiologischen Untersuchung von feinsten Gewebeschnitten. Sie hatten bereits an einem von der EKFS geförderten Projekt zur „Etablierung und Evaluierung einer Methode zur Herstellung von Slices adulter Herzen der Maus“ gearbeitet.³⁶

Mit diesen Schnitten sollte es nun möglich werden, die Integration transplantierte Herzmuskelzellen in infarzierte Herzen aufzuklären. Bislang unterlag die Erforschung der Elektrophysiologie transplantierte Zel-

len technischen Begrenzungen, eine Ableitung der Aktionspotenziale einzelner transplantierte Zellen im Empfängerherz war nicht möglich. Dies sollte sich nun ändern. Durch die von den Forschern mit Unterstützung der Else Kröner-Fresenius-Stiftung entwickelte Technik zur Herstellung lebendiger Gewebeschnitte adulter Mäuseherzen wurde eine Grundlage dafür geschaffen.³⁷

Mit dem Zwischenbericht zu dem genannten ersten EKFS-Projekt stellten Prof. Müller-Ehmsen und sein Mitarbeiter, Dr. Halbach, den Antrag auf Finanzierung eines Folgeprojekts mit dem Titel „Funktionelle Integration in vivo transplantierte embryonale Kardiomyozyten in gesundes und infarziertes Myokard der Maus“. Sie erhofften sich davon erstmals detaillierte Erkenntnisse über die funktionelle Integration von Herzmuskelzellen gewinnen zu können, die dem Verständnis für die Mechanismen der Zelltherapie des Myokardinfarkts und einer Erhöhung der Effektivität und der Sicherheit für den Patienten dienen sollten. Die Else Kröner-Fresenius-Stiftung förderte das Projekt mit einer Summe von 44 894 Euro für ein Jahr.³⁸ Um die funktionelle Integration implantierter embryonaler Kardiomyozyten, die ähnliche Eigenschaften wie die aus embryonalen Stammzellen abgeleiteten Kardiomyozyten aufweisen, in gesundes und infarziertes adultes Myokard in vivo zu untersuchen, implantierten die Forscher mit grün fluoreszierendem Protein (GFP) markierte Zellen in die Herzen lebender Mäuse. Dann wurden mit der von den Antragstellern entwickelten Methode zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten lebendige und elektrophysiologisch intakte Gewebeschnitte der Herzen angefertigt. Mithilfe von Mikroelektroden wurde an den Gewebeschnitten untersucht, ob eine synchrone elektrische Aktivität von implantierten Zellen und Empfänger-Myokard vorlag, welche maximalen Stimulations-Frequenzen die implantierten Zellen akzeptierten, ob eine Assimilation der elektrophysiologischen Eigenschaften der implantierten Zellen und des Empfänger-Myokards erfolgte und ob die implantierten Zellen arrhythmogen sind, also ob sie einen unregelmäßigen Herzschlag verursachten.

In ihren Versuchen gelang es den Forschern weltweit erstmals, intakte Gewebeschnitte adulter Herzen herzustellen, die elektrische Integration und Reifung transplantierte fetaler Herzmuskelzellen umfassend zu untersuchen und ihre elektrophysiologische Integrität zu belegen. Sie konnten nachweisen, dass es zu einer strukturellen Verbindung zu lebendigem autogenen Empfängermyokard und zu einer elektrischen Kopplung kommt. Die Qualität der Kopplung war so gut, dass es in vielen transplantierten Zellen selbst bei hohen Stimulationsfrequenzen bis 10 Hz zu keinen Erregungsleitungsblockierungen kam. Dies war jedoch nur der Fall, wenn ein struktureller Kontakt zu gesunden Empfängerzellen bestand. Zu infarziertem Gewebe gab es interessanterweise keine Kopplung.

37 Halbach M, Pillekamp F, Brockmeier K, Hescheler J, Müller-Ehmsen J, and Reppel M. Ventricular slices of adult mouse hearts – a new multi cellular in vitro model for electrophysiological studies. *Cell Physiol Biochem* 2006;18(1–3):1–8.
38 Archiv EKFS: P01/2007.



Dr. Marcel Halbach (Mitte) erhielt für das gemeinsam mit Prof. Dr. Jochen Müller-Ehmsen durchgeführte Projekt „Funktionelle Integration in vivo transplanteder embryonaler Kardiomyozyten in gesundes und infarziertes Myokard der Maus“ 2008 den Bruno-Kisch-Forschungspreis. Die EKFS hatte die Arbeiten der Mediziner in den Jahren zuvor gefördert.

Bei elektrisch integrierten Zellen konnte bereits sechs Tage nach der Transplantation eine deutliche elektrophysiologische Reifung nachgewiesen werden, welche bei nicht integrierten Zellen nicht vorlag. Die Aktionspotential-Eigenschaften ähnelten denen erwachsener Herzmuskelzellen. Da adulte Zellen nicht transplantiert werden können, weil nur embryonale Zellen den Transplantationsprozess überleben, ist die Reifung und das Erlangen adulter Eigenschaften der transplantierten Zellen sehr wichtig. Ohne diese Reifung bestünde aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften von transplantierten Zellen und Empfängerzellen die Gefahr von Arrhythmien und einer nicht optimalen Kraftentfaltung. Die elektrische Integration ist für die Reifung entscheidend, dies ist eine der wichtigen Erkenntnisse aus diesem Projekt.

Die Forscher um Prof. Müller-Ehmsen haben damit den Weg zu einem umfassenden Verständnis der Mechanismen der Integration und Reifung transplantierte Herzmuskelzellen gewiesen. Bislang ist jedoch unklar, welche Eigenschaften des Empfängergewebes und der transplantierten Zellen den Integrations- und Reifungsprozess maßgeblich steuern oder ob eine elektrische Stimulation allein die Reifung induzieren kann. In Zukunft soll diesen Fragen weiter nachgegangen werden. Aufgrund weiterer Forschungsergebnisse sollen dann auch wichtige Rückschlüsse darauf möglich werden, welche Eigenschaften Stammzell-abgeleitete Herzzellen im Idealfall aufweisen sollten. Dies wird es dann möglich machen, Effizienz und Sicherheit der kardialen Zelltherapie optimal zu gestalten.

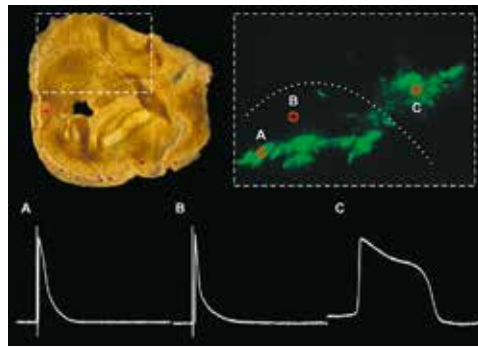
Die wegweisenden Ergebnisse der Arbeit konnten in der international anerkannten Zeitschrift *Circulation Research* publiziert³⁹ werden und wurden mit dem Bruno-Kisch-Forschungspreis der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie ausgezeichnet.

Regeneration von Blutgefäßen

Auch Prof. Dr. Wolfgang Siess befasst sich bereits seit Jahren mit Fragen der Regeneration von Blutgefäßen. Ein Forschungsschwerpunkt seiner Arbeitsgruppe am Institut für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrank-

39 Halbach M, Pfannkuche K, Pillekamp F, Ziomka A, Hannes T, Reppel M, Hescheler J, Müller-Ehmsen J. Electrophysiological Maturation and Integration of Murine Fetal Cardiomyocytes After Transplantation. *Circ. Res.* 2007;101:484–492.

Zum Projekt von Prof. Müller-Ehmsen und Dr. Halbach: Elektrophysiologische Reifung transplanteder fetaler Herzmuskelzellen. Oben links: Gewebeschnitt aus einem infarzierten Mausherz sechs Tage nach Transplantation. Oben rechts: Fluoreszenzmikroskopisches Bild. Unten: Aktionspotenziale.



40 Archiv EKFS: P37/2005.

heiten an der Ludwig-Maximilians-Universität in München liegt in der Aufklärung von Lipid-induzierten Aktivierungsmechanismen und Signalwegen in Thrombozyten und Endothelzellen. Aus diesem Arbeitsbereich stellte er auch einen Förderantrag an die Else Kröner-Fresenius-Stiftung, die sein Forschungsprojekt zu „Thrombozyten vermittelte Ansiedlung, Migration und Differenzierung zirkulierender endothelialer Progenitorzellen nach Endothelschädigung: Rolle von Sphingosin-1-Phosphat (S1P)“ über zwei Jahre mit insgesamt 120 000 Euro förderte.⁴⁰

Hintergrund des Forschungsvorhabens von Prof. Siess ist die Tatsache, dass Dysfunktion und Absterben der Endothelzellen, welche die Innenauskleidung von Blutgefäßen bilden, sowohl einer der ersten Entstehungsschritte der Arteriosklerose sind als auch bei schon ausgeprägter arteriosklerotischer Plaquebildung wesentlich zur Ruptur des Plaques und damit zur Auslösung des klinisch relevanten Ereignisses Infarkt beitragen. Auch bei therapeutischen Eingriffen an Blutgefäßen wie bei der perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA), beim Einführen von Ballonkathetern, Stents oder Endarterektomie kommt es häufig zu einer Schädigung bzw. Entfernung des Endothels, was aller Wahrscheinlichkeit zu dem häufigen und gefürchteten Ereignis der Restenose führt. Zur Regeneration des Endothels können dann zwei natürliche Prozesse beitragen: Bei kleineren Verletzungen werden Wachstumsfaktoren aus den entzündeten benachbarten Zellen ausgeschieden, die die Zellteilung und Migration reifer Endothelzellen stimulieren und den Endotheldefekt beheben. Bei größeren Endotheldefekten siedeln sich zirkulierende Endothelvorläuferzellen (Endothelial Progenitor Cells, abgekürzt: EPC) in dem geschädigten Gefäßareal an. Diese EPCs entstehen durch Differenzierung pluripotenter hämatopoietischer Stammzellen des Knochenmarks und besitzen zum einen eine Selbsterneuerungskapazität mit Vermehrungs-Potenzial und haben zum anderen die Fähigkeit, sich in Endothelzellen zu differenzieren.

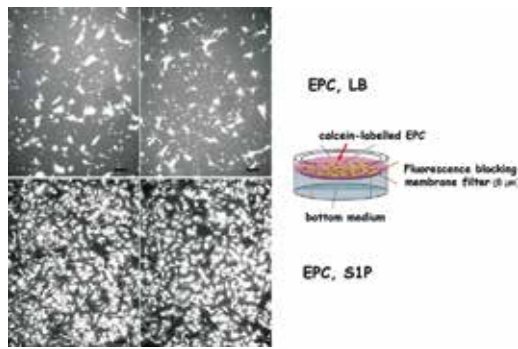
In Tiermodellen konnte nachgewiesen werden, dass EPC in das ischämisch geschädigte Gewebe migrieren, sich dort integrieren und den Prozess der Gefäßerneuerung (Neovaskularisation) beschleunigen. Sie besiedeln auch

die nach Ballonkatheter de-endothelialisierten Gefäß-Areale oder endothelfreie Gefäßprothesen. Auf diese Weise bewirken EPC eine funktionelle Wiederherstellung der Gefäßoberflächen, die sogenannte Reendothelialisierung. Die Faktoren, die die Ansiedlung endothelialer Progenitorzellen an die denudierten Gefäßareale sowie deren Differenzierung zu reifen Zellen bestimmen, sind noch weitgehend unbekannt. Nachgewiesen ist jedoch, dass sich nach endothelialer Schädigung innerhalb von Sekunden aktivierte Thrombozyten an Bestandteile der extrazellulären Matrix anheften. Bei Aktivierung werden verschiedene Substanzen aus den Speicher-Organellen der Thrombozyten abgesondert, die die Vermehrung von Endothelzellen und glatten Gefäßmuskulzellen anregen. Dazu gehören Endothelzell-stimulierende Faktoren wie VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) sowie der Lipid-Mediator Sphingosin-1-phosphat (S1P), der über verschiedenste Prozesse auf die Endothelzellen einwirkt. So kommt es durch S1P zu schnellen Veränderungen in der Zellmorphologie, zu verminderter Endothel-Permeabilität sowie zur Stimulation der Endothelzellmigration und Zellvermehrung und der Hemmung des programmierten Zelltodes.

Es ist allerdings unbekannt, ob S1P bei der endothelialen Regeneration eine Rolle spielt, und wenn dies der Fall sein sollte, welche Funktion ihm dabei zukommt. Sicher ist nur, dass reife Endothelzellen die G-Protein gekoppelten S1P-Rezeptoren S1P1 und S1P3 exprimieren. Daher ist es möglich, dass S1P von Thrombozyten, die sich an de-endothelialisierte Gefäßareale anlagern, freigesetzt wird, auf EPC wirkt und so die endotheliale Regeneration fördert. Ziel des Forschungsprojekts von Prof. Siess war es, diese bisher unbekanntenen Wechselwirkungen von aktivierten Thrombozyten mit EPC aufzuklären. Von den so gewonnenen Erkenntnissen versprach er sich zum einen eine Erklärung der Rolle aktivierter Thrombozyten bei der Regeneration des Endothels und zum anderen Erkenntnisse für die Entwicklung einer klinisch relevanten auf Stammzellen wirkenden pharmakologischen Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. Auf weite Sicht könnte dies die Möglichkeit eröffnen, die Re-Endothelialisierung nach Plaque-Erosion, Koronarintervention oder Stent-Implantation zu beschleunigen und damit die Gefahr der Thrombosierung und Wiederverengung geschädigter Gefäße zu vermindern.

Für sein Forschungsprojekt entwickelte Prof. Siess mit seinem Team diverse Methoden zur Kultivierung von EPC weiter, um die Rolle von S1P bei der Migration und Differenzierung endothelialer Progenitorzellen zu analysieren. Es gelang, aus CD34⁺-Zellen von Nabelschnurblut nach drei- bis vierwöchiger Kultivierung Kolonien von Zellen mit endothelialer Morphologie zu erhalten. Die Anzahl der EPC-Kolonien, die aus den CD34⁺-Zellen erhalten wurde, war mit ca. 0,5 Kolonie pro 10⁶ CD34⁺-Zellen äußerst gering. Diese Kolonien endothelialer Zellen konnten dann für weitere sechs Wochen kultiviert, passagiert und expandiert werden. Die auf diese Weise erhaltenen EPC wurden verglichen

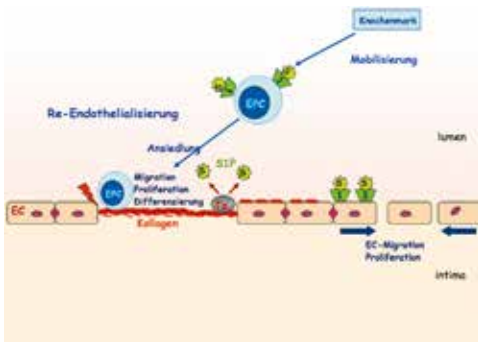
Diese fluoreszenzmikroskopischen Aufnahmen endothelialer Progenitorzellen entstanden im Zusammenhang mit Prof. Dr. Wolfgang Siess' Forschungsprojekt über die Ansiedlung, Migration und Differenzierung zirkulierender endothelialer Progenitorzellen nach Endothelschädigung, das die EKFS über zwei Jahre mit insgesamt 120000 Euro förderte. Die durch S1P stimulierte Migration der EPC (endotheliale Progenitorzellen) ist im unteren Bild deutlich erkennbar.



41 Krump-Konvalinkova V, Chwalla I, Siess W. FTY720 inhibits SIP-mediated endothelial healing: Relationship to SIP1-receptor surface expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;370:603–8.

mit EPC von einer anderen Arbeitsgruppe (Prof. Dr. I. Ott, Deutsches Herzzentrum München) und mit kultivierten Endothelzellen der Nabelschnurvene, einem etablierten humanen Endothelzell-Modell. Dabei zeigten sich keinerlei Unterschiede: Die EPC hatten eine ähnliche pflastersteinartige Morphologie und wiesen eine ähnliche Expression endothelialer Marker auf wie die Nabelschnurvenen-Endothelzellen (HUVEC). EPC sowie Endothelzellen exprimierten vor allem den S1P-Rezeptor S1P1 und in geringerem Ausmaß S1P3. In Migrationsversuchen zeigte S1P ähnliche Wirkungen auf EPC und Endothelzellen. Da es schwierig war, vitale EPC in der benötigten Menge zu isolieren, wurden die Untersuchungen zur Funktion von S1P-Rezeptoren an HUVEC weitergeführt. Dafür desensibilisierte Prof. Siess mit seinem Team endotheliale S1P-Rezeptoren in vitro mit therapeutischen Konzentrationen von FTY720, einer immunsuppressiven Substanz, die mittlerweile zur Behandlung der Multiplen Sklerose zugelassen ist. Es konnte gezeigt werden, dass bereits eine geringe (30-prozentige) Reduktion der Expression von S1P1 auf der Zelloberfläche zum Verlust wichtiger endothelialer Funktionen führt, darunter der endothelialen Heilung und Angiogenese.⁴¹ Es wurde aus diesen Beobachtungen geschlossen, dass FTY720 durch die Beeinträchtigung wichtiger Endothel-Funktionen schädliche Wirkungen haben könnte.

Aufgrund der Ergebnisse ist es durchaus möglich, dass das von aktivierten Thrombozyten freigesetzte S1P die endotheliale Wundheilung stimulieren kann, und zwar vor allem über die Aktivierung des S1P1-Rezeptors auf zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen. Um eine solche Hypothese zu bestätigen, bedarf es jedoch weiterer In-vitro- und In-vivo-Versuche. Vor allem in einer Hinsicht bedürfen die von der Arbeitsgruppe erzielten Ergebnisse nach Aussagen von Prof. Siess noch einer genaueren Überprüfung: „Entsprechend dem aktuellen Stand der Literatur ist es ... unklar, ob endotheliale Progenitorzellen (ähnlich den hier beschriebenen S1P1-positiven EPC) innerhalb der in der Zirkulation vorhandenen Stammzell-Population wirklich existieren. Unsere Identifikation einer Subpopulation von S1P1-positiven CD34⁺-Zellen legt eine solche Vermutung nahe. Man kann allerdings



Die Darstellung zum Projekt von Prof. Siess verdeutlicht die Mechanismen der Re-Endothelialisierung.

nicht ausschließen, dass die In-vitro-Kultivierung in Anwesenheit von hohen Konzentrationen Endothel-spezifischer Wachstumsfaktoren nicht nur die Selektion dieser seltenen Zellen ermöglicht, sondern auch eine Differenzierung von S1P1-negativen CD34⁺-Zellen zu S1P1-positiven EPC fördert. Letzteres kann durch unsere Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.“

Einen Teil seiner Ergebnisse publizierte Prof. Siess mit seinem Team in den *Biochemical and Biophysical Research Communications*.⁴²

Untersuchung von Reperfusionsschäden nach Myokardinfarkt

Beim akuten Myokardinfarkt kommt es aufgrund einer anhaltenden Durchblutungsstörung, der Ischämie, zum Absterben von Teilen des Herzmuskels. Für die Minimierung jener myokardialen Nekrose ist entscheidend, dass die koronare Perfusion, d. h. die Blutversorgung der Herzkranzgefäße, schnellstmöglich wiederhergestellt wird.

Paradoxerweise birgt gerade die notwendige Reperfusion neue Gefahren für den Patienten. So kann die schnelle Wiederherstellung des Blutflusses weitere Herzschädigungen nach sich ziehen, die über den ischämisch bedingten Verlust vitalen Myokards hinausgehen – der sogenannte „Reperfusionsschaden“. Unter diesem Begriff werden verschiedene pathologische Vorgänge subsumiert. Nach Reperfusion können unter anderem Arrhythmien, Ödeme, Defekte auf mikrovaskulärer Ebene, Hyperkontraktur, myokardiales „Stunning“ (Verminderung der Kontraktilität der Herzmuskelzellen) und teilweise ausgedehnte Nekrosen auftreten.⁴³

Insgesamt lässt sich der komplexe Zusammenhang mit der Konzeption von „Nekrosezone“ (NZ) und „gesamt-ischämischer Risikozone“ (RZ) erfassen, gemäß der die Gewebeteile, die durch den akuten Myokardinfarkt untergegangen sind, als eine variable Untereinheit eines größeren, von den skizzierten Phänomenen bedrohten Gewebeareals verstanden werden.

In der kardiologischen Forschung wurden verschiedene kardioprotektive Konzepte entwickelt, die auf Reduktion eines solchen Reperfusionsschadens ausgerichtet sind. Von der Beobachtung ausgehend, dass nach kardio-

42 Ebd.

43 Fox KAA. Reperfusion injury: laboratory phenomenon or clinical reality? *Cardiovasc Res* 1992;26:656–8.; Hearse DJ. Myocardial injury during ischemia and reperfusion: concepts and controversies. In: Yellon DM, Jennings RB, editors. *Myocardial Protection*. New York: Raven Press Ltd.; 1992: 13–35.

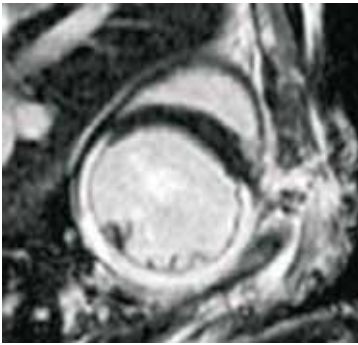
chirurgischem Eingriff die vorsichtige Rekonstitution der Koronarperfusion den Reperfusionsschaden vermindert, wurde das Konzept der „ischämischen Präkonditionierung“ entwickelt. Hierunter ist eine gezielte Vorbehandlung des Patienten mit kurzen Ischämieepisoden zu verstehen, wodurch eine signifikante Reduktion der Myokardnekrose bewirkt werden kann. Da hier endogene Protektionsmechanismen des Myokards aktiviert werden, ist es interessanterweise vor den Folgen einer weiteren Ischämie geschützt. Für den klinischen Kontext wurde die Verfahrensweise modifiziert: Bei der „ischämischen Postkonditionierung“ ist die Kardioprotektion auf den Moment der Reperfusion verschoben. Mehrere kurze Ischämie-Reperfusionen-Zyklen werden nach erfolgreich hergestellter Koronarperfusion initiiert und auf diesem Wege Infarkt-reduzierende Effekte erreicht.⁴⁴

44 Archiv EKFS: P19/2008, Antrag v. 1. Dezember 2007.

45 Bohl S, Lygate CA, Barnes H, Medway D, Stork LA, Schulz-Menger J, Neubauer S, Schneider JE. Advanced methods for quantification of infarct size in mice using three-dimensional high-field late gadolinium enhancement MRI. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;296(4):H1200–8.

Eine unabdingbare Voraussetzung für die Validierung und Optimierung des Therapiekonzepts der ischämischen Postkonditionierung ist aber, dass geeignete Messmethoden im Tiermodell vorhanden sind. Bisher konnten wichtige Effekte der ischämischen Postkonditionierung an Mäusen nur post mortem und beim Menschen per Surrogatparametern untersucht werden. Myokardiale Ödeme und regionale Kontraktilität hat man in isoliert-perfundierten Herzen oder bei geöffnetem Thorax in Tiermodellen untersucht. Diese Verfahren bergen Nachteile: Bei invasiven Verfahren wird Gewebe zerstört, insbesondere sind sie für Langzeitstudien nicht geeignet. Surrogatparameter stellen nur „Ersatzmessgrößen“ dar, die lediglich indirekt Aufschluss über die relevanten Parameter geben.⁴⁵

Hier setzte das von der EKFS-Stiftung geförderte Forschungsprojekt von Prof. Dr. med. Jeanette Schulz-Menger an. Es zielte auf eine umfassende quantitative In-vivo-Charakterisierung der Risiko- und Nekrosezone in der Maus nach reperfundiertem Infarkt mithilfe nicht-invasiver Bildgebung. Zu diesem Zweck wollte man auf die neue Technologie der Ultra-Hochfeld-Magnetresonanztomografie (HF-MRT, Feldstärke $B_0 > 3,0$ Tesla) zurückgreifen und für den spezifischen Untersuchungsgegenstand geeignete Bildgebungsverfahren entwickeln. Aufgrund der im Vergleich zu herkömmlichen MRT-Systemen ungleich höheren Feldstärken können mit HF-MRT auch kleinste Strukturen sichtbar gemacht werden: Da ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu einer räumlichen Auflösung im Sub-Millimeterbereich führt, ist die Ultra-Hochfeld-Magnetresonanztomografie besonders geeignet, morphologische und funktionelle Veränderungen der Risikozone und Nekrosezone in vivo sichtbar zu machen. Die MRT-Untersuchung ist nicht invasiv, weshalb auch Verlaufsbeobachtungen angestellt werden können, in denen ein und dasselbe Tier zu verschiedenen Zeitpunkten mehrfach untersucht wird. Dies erlaubt eine Aussage über Zeitverläufe anhand von wesentlich weniger Versuchstieren als bei herkömmlichen Ansätzen. Bei Letzteren werden zu verschiedenen



Mit Erfolg konnte unter Leitung von Prof. Dr. Jeannette Schulz-Menger und Dr. Steffen Bohl die Ultra-Hochfeld-Magnetresonanztomografie als nicht-invasives Bildgebungsverfahren zur Untersuchung von Reperfusionsschäden nach Myokardinfarkt etabliert werden. Die Abbildung zeigt den Kurzachsenschnitt eines Mausherzens, das einen Infarkt erlitten hat.

Beobachtungszeitpunkten jeweils unterschiedliche Individuen analysiert. Das Verfahren bietet also – so die Grundannahme der Antragsteller – ideale Bedingungen, um in einem Ischämie/Reperusionsmodell in der Maus sowohl akute als auch Langzeit-Effekte zu untersuchen.

Die Antragsteller verfügen über eine große Expertise auf dem Gebiet der kardiovaskulären Magnetresonanztomografie. Die Hauptantragstellerin Prof. Schulz-Menger ist seit 2003 als Oberärztin der Franz-Volhard-Klinik für klinische und molekulare Kardiologie, der jetzigen Klinik und Poliklinik für Kardiologie und Nephrologie des HELIOS Klinikum Berlin-Buch, tätig. Als Universitätsprofessorin leitet sie die AG Kardiale MRT, die inzwischen auch dem Experimental and Clinical Research Center (ECRC), einer gemeinsamen Einrichtung der Charité-Universitätsmedizin Berlin und des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin, angehört. Von 2006 bis 2008 war sie außerdem Interims-Co-Direktorin des HF-MRT Centrums am MDC für Molekulare Medizin. Forschungsschwerpunkt von Schulz-Menger und ihrer Arbeitsgruppe ist die Myokardiale Gewebedifferenzierung mittels kardialer MRT. Der Mit-antragsteller Dr. med. Steffen Bohl ist ebenfalls Mitglied der Arbeitsgruppe.

Das gemeinsame Forschungsvorhaben „Kardiale HF-MRT: Multiparametrische Phänotypisierung in einem Ischämie/Reperusionsmodell in der Maus“ wurde im Rahmen eines Forschungsstipendiums umgesetzt, welches Dr. Bohl im Juli 2007 von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie bewilligt worden war. Die erste Projektphase wurde bei Prof. Stefan Neubauer an der British Heart Foundation Magnetic Resonance Unit der University of Oxford realisiert, dessen Arbeitsgruppe bereits über große Erfahrung auf dem Gebiet der kardialen HF-MRT sowie der Generierung von komplexen Tiermodellen verfügte. Während die Personalkosten für das Vorhaben bereits durch das Forschungsstipendium abgedeckt waren, benötigte man insbesondere Unterstützung, um die Nutzung des dort vorhandenen HF-MRT zu finanzieren. Hier erhofften sich die Antragsteller Förderung vonseiten der Else Kröner-Fresenius-Stiftung. Einem entsprechenden Antrag gab die EKFS statt und sagte Geldmittel in Höhe von 37000 Euro zu. Die zweite Projekt-

phase sollte dann dazu dienen, die zuvor erlernten Techniken in Berlin zu implementieren. Durch die 2007 begonnene Etablierung der Berlin Ultrahigh Field Facility for Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy (BUFF) boten sich diesbezüglich ganz neue technische Möglichkeiten: Auf dem Campus Berlin-Buch standen den Forschern Hochfeld-Systeme für humane sowie für Kleintieranwendungen zur Verfügung.⁴⁶

Das Forschungsprojekt lief im Januar 2008 an. Zunächst wurde ein Ischämie/Reperfusionmodell chirurgisch und histologisch in Mäusen etabliert. Bohl et al. entwickelten eine neue Ischämie/Reperfusionstechnik, die nun sowohl dem Department of Cardiovascular Medicine als auch im Berliner Hochfeld-Zentrum/MDC zur Phänotypisierung verschiedener Mausmodelle zur Verfügung steht. Vorgesehen war die Entwicklung eines multiparametrischen HF-MRT-Methodenspektrums. Wichtige technische Verfahren zu Infarkt- und Nekrosedarstellung mittels kardialer MRT, die damals bereits durch die Mitglieder der AG Kardiale MRT entwickelt und etabliert worden waren (T2w-Spin-Echo-Technik, Mapping-Verfahren), sollten nun im Kleintiermodell für die experimentelle, aber auf klinische Fragestellungen bezogene Forschung verfügbar gemacht werden.

Man hoffte auf dieser Grundlage die funktionellen Unterschiede zwischen gesundem, subletal geschädigtem und nekrotischem Myokard und deren unterschiedliches Erholungs- und Heilungsverhalten detektieren zu können. Außerdem sollte überprüft werden, ob ischämische Postkonditionierung das Nekroseareal verringerte und das subletal geschädigte Gewebe hinsichtlich Ödembildung und Kontraktilität sowie das ventrikuläre Remodelling – hierunter sind reaktive Umbauprozesse des nicht infarzierten Ventrikelmyokards im Gefolge des Myokardinfarktes zu verstehen – positiv beeinflusste. Letztlich sollte das vorgeschlagene MRT-Protokoll, nach Validierung gegen Histologie, in einer Langzeitstudie eingesetzt werden, in der die Effekte der ischämischen Postkonditionierung vollständig nicht-invasiv untersucht werden sollten. Hiermit wollte man eine Basis für die zukünftige Verbesserung kardioprotektiver Strategien, insbesondere für die medikamentöse Postkonditionierung, schaffen.⁴⁷

Zur histopathologischen Quantifizierung von RZ und NZ wurde eine Doppelfärbetechnik als Referenzstandard neu entwickelt. Das Verfahren stellt eine signifikante Verbesserung publizierter Ansätze dar und ermöglicht die Minimierung der Anzahl von Versuchstieren.⁴⁸

Zur direkten nichtinvasiven Quantifizierung der Infarktgröße implementierten die Forscher ein schnell- wie hochauflösendes 3D-MRT-Verfahren, die 3D-Gradienten-Echo-Methode. Die Infarktdarstellung mittels einer neu entwickelten schnellen T1-gewichteten Pulssequenz erfolgte hier nach Gabe des T1-verkürzenden Kontrastmittels Gadolinium-dTPA (3D Inversion Recovery „late Gadolinium Enhancement“ Gradient Echo). Der

46 EKFS Archiv: P19/2008, Antrag v. 1. Dezember 2007.

47 Ebd.

48 Bohl S, Medway DJ, Schulz-Menger J, Schneider JE, Neubauer S, Lygate CA. Refined approach for quantification of in vivo ischemia-reperfusion injury in the mouse heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297(6):H2054–8. Vgl. insgesamt die Ausführungen zu Studienaufbau und Ergebnissen in Archiv EKFS: P19/2008.

Bildkontrast zwischen vitalem und nekrotischen Myokardanteilen beruht auf unterschiedlicher Kontrastmittel-Kinetik in diesen Regionen. Mittels T₁-Messungen (Kartierung der myokardialen Relaxationszeit T₁/T₁-Mapping) untersuchten die Forscher erstmals diese Kontrastmittel-Kinetik in der Maus: Sie testeten, wann und wie Kontrastmittel appliziert werden muss (intraperitoneal oder intravenös), um ein Kontrastoptimum zu erreichen, und waren daraufhin in der Lage, optimale Zeitfenster und geeignete Inversionszeiten für die Infarktdarstellung zu identifizieren. Die entwickelte 3D-Gradienten-Echo-Methode ermöglicht eine hohe räumliche Auflösung, die auch kleine Nekroseareale abbildet. Die Validierung der Infarktquantifizierung gegen TTC-Histologie offenbarte die Eignung der Methode.

Als aufwendig stellten sich die Arbeiten an einem geeigneten Verfahren zur Quantifizierung der ischämischen Risikozone mittels T₂-gewichteter bildgebender Darstellung heraus. Nach mehrfachem Strategiewechsel verließen die Antragssteller den Ansatz der T₂-gewichteten Bildgebung aufgrund nicht zu überwindender Signal-zu-Rausch Limitationen und verfolgten den Ansatz der parametrischen Kartierung der T₂-Zeit (T₂-mapping) in Spin-echo-Technik. Dieser erscheint vielversprechend; es konnte in Validierungsarbeiten eine hohe Übereinstimmung des High-T₂-Myokards mit dem histologischen Referenzstandard verzeichnet werden. Die Ergebnisse wurden im Rahmen eines Vortrages auf der „13. Jahrestagung der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance“ vorgetragen.⁴⁹

Aufgrund der technischen Schwierigkeiten, die im Rahmen der T₂-Entwicklung aufgetreten waren, war es im Rahmen der einjährigen Förderperiode und einer sechsmonatigen Anschlussförderung durch die British Heart Foundation nicht möglich gewesen, das Projekt abzuschließen und mit dem entwickelten Methodenspektrum die Effekte der ischämischen Postkonditionierung vollständig nicht-invasiv zu untersuchen und im mittelfristigen Verlauf in vivo zu erfassen. Aktuell wird in der Oxfordener Arbeitsgruppe weiterhin Grundlagenarbeit geleistet. Ein Manuskript zu den technischen und theoretischen Aspekten der T₂-sensitiven MRT in diesem Kontext ist in Vorbereitung.

Die Studienergebnisse wurden insbesondere in zwei Artikeln in dem Fachjournal *The American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* vorgestellt.⁵⁰ Darüber hinaus führten die entwickelten Methoden in den Bereichen Infarkt- und IR-Chirurgie, MRT-Relaxometrie / Infarktquantifizierung, Histologie und Datenanalyse zu Koautorenschaften. So erschien 2011 der Artikel „Accelerated Magnetic Resonance Imaging of Mouse Hearts Using and 8-Channel Array at 9.4 Tesla“ in der Fachzeitschrift *Magnetic Resonance in Medicine*.⁵¹ Auch wurden die Ergebnisse in Vorträgen auf Fachkongressen wie dem „17th Scientific Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine“ und im Rahmen der „British Cardiovascular Society Annual Conference and Exhibition“ vorgetragen.⁵²

- 49 Phoenix, AZ, USA. 21–24. Januar 2010. Bohl S, Lygate CA, Schulz-Menger J, Neubauer S, Schneider JE. T₂-mapping of ischaemia/reperfusion-injury in the in vivo mouse heart. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12(suppl 1).
- 50 Bohl S, Lygate CA, Barnes H, Medway D, Stork LA, Schulz-Menger J, Neubauer S, Schneider JE. Advanced methods for quantification of infarct size in mice using three-dimensional high-field late gadolinium enhancement MRI. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;296(4):H1200–8.; Bohl S, Medway DJ, Schulz-Menger J, Schneider JE, Neubauer S, Lygate CA. Refined approach for quantification of in vivo ischemia-reperfusion injury in the mouse heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297(6):H2054–8.
- 51 Schneider JE, Lanz T, Barnes H, Stork LA, Bohl S, Lygate CA, Ordridge RJ, Neubauer S. Accelerated Magnetic Resonance Imaging of Mouse Hearts Using and 8-Channel Array at 9.4 Tesla. *Magn Reson Med* 2011;65(1):60–70.
- 52 Bohl S, Lygate CA, Barnes H, Medway D, Stork LA, Schulz-Menger J, Neubauer S, Schneider JE. Accurate Assessment of Myocardial Infarction in Mice Using 3D Inversion Recovery Gradient Echo MRI. 17th Scientific

3 — Tumormimmunologie und Tumorthherapie

Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, April 18–24th, Honolulu, Hawaii. Proc Int Soc Mag Reson Med 2009;17:5015.; Bohl S, Lygate CA, Barnes H, Medway D, Stork LA, Schulz-Menger J, Neubauer S, Schneider JE. Accurate Quantification of Infarct Size in Mice Using Three-Dimensional High-Field MRI. British Cardiovascular Society Annual Conference and Exhibition. 1–3 June, London 2009. Heart 2009;95(suppl. I):A19–20.

1 Archiv EKFS: Antrag v. 3. November 1992, Projekt Thierfelder, o. Nr.

2 Archiv EKFS: P45/1994.

3 Archiv EKFS: P07/2003.

1993 ERHIELT Prof. Stefan Thierfelder für seine Forschungen über den Einsatz bispezifischer Antikörper bei Leukämieerkrankungen von der EKFS eine Förderzusage in Höhe von 262 500 DM. Die Studie war das erste tumorimmunologische Projekt, das die Stiftung unterstützte.¹ 1994 flossen 222 400 DM in die „Einrichtung einer Onkologischen Datenbank für Ärzte“, die im Rahmen des Programms „Qualitätssicherung in der Onkologie“ der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. Frankfurt entstand.² Die Stiftung hatte mit diesen beiden Projekten Mitte der 1990er Jahre begonnen, mehr Forschungsvorhaben auf dem Gebiet der Onkologie zu fördern.

In den folgenden Jahren nahm die Onkologie, zu der Tumormimmunologie und Tumorthherapie gehören, in der Fördertätigkeit der Else Kröner-Fresenius-Stiftung immer mehr Raum ein. In den Jahren 2003 bis 2007 etwa förderte die Stiftung annähernd 50 Projekte, die zur Onkologie gerechnet werden können. Vergleicht man dies mit der Anzahl der Projekte aus der Nephrologie, die bei knapp 40 liegt, wird die zunehmende Bedeutung der Onkologie deutlich. Aber nicht allein die Projektanzahl ist wichtig, sondern auch der finanzielle Aufwand. Die Beträge, die für die Onkologie bereitgestellt wurden, sind aufgrund des generell hohen Finanzbedarfs onkologischer Studien beachtlich. Hohe Etats wurden etwa für die Forschungen von Prof. Stephan Stilgenbauer von der Klinik für Innere Medizin III, Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie und Infektionskrankheiten am Universitätsklinikum Ulm zur Verfügung gestellt. 2003 nahm er die Arbeit an einer Studie auf, die dem „IgVH-Mutationsstatus bei der chronischen lymphatischen Leukämie“ galt. Die Else Kröner-Fresenius-Stiftung unterstützte das Projekt mit 318 000 Euro.³

Im Berichtszeitraum von 2008 bis 2011 wurden insgesamt 19 onkologische Projekte abgeschlossen. Der finanzielle Aufwand hierfür lag bei 2,9 Mio. Euro.

Einen Schwerpunkt bildeten tumorimmunologische und tumortherapeutische Studien. Hier standen verschiedene Krebsformen wie die akute myeloische Leukämie, die chronische lymphatische Leukämie oder das Nie-



Seit 2003 fördert die EKFS Forschungsprojekte zur akuten myeloischen Leukämie (AML) an der Universitätsklinik Ulm. Die Abbildung zeigt ein Detail der Laborarbeiten im Rahmen der Projekte.

renzellkarzinom im Fokus. Auf der Suche nach neuen therapeutischen Konzepten gingen die geförderten Wissenschaftler neue Wege. Sie untersuchten die Wirkung von Immune response modifiern, setzten spezielle Neoantigene und spezifische T-Zellen ein oder erprobten onkolytische Viren als Mittel im Kampf gegen den Krebs. Die Ergebnisse wurden in so renommierten Zeitschriften wie *New England Journal of Medicine*, *Journal of Immunotherapy* und *Leukemia* veröffentlicht.

4 Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341(14):1051–62.

Forschungsprojekte zur akuten myeloischen Leukämie

Seit 2003 fördert die EKFS Projekte zur Erforschung der akuten myeloischen Leukämie, die an der Klinik für Innere Medizin III der Medizinischen Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurden und werden. Ärztlicher Leiter der Klinik ist Professor Hartmut Döhner.

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine maligne Erkrankung der Myelopoese – jenes Teils des blutbildenden Systems, der für die Bildung von Granulozyten, Monozyten, Erythrozyten und Megakaryozyten zuständig ist. Unreife Vorstufen der im Rahmen der Myelopoese gebildeten Zellen vermehren sich daraufhin im Knochenmark, meist auch im Blut.

Mit einer Inzidenz von etwa drei Neuerkrankungen auf 100 000 Personen im Jahr ist die Krankheit relativ selten, doch macht sie etwa 80 Prozent aller akuten Leukämien bei Erwachsenen aus. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei 63 Jahren. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Im Kindesalter haben nur 15 bis 20 Prozent der Patienten mit einer akuten Leukämie eine AML. Ein Risikofaktor für die Entwicklung einer AML ist unter anderem, dass Personen einer hohen Dosis ionisierender Strahlung ausgesetzt waren, wie das in den Anfängen der Strahlenbehandlung bestimmter Tumorerkrankungen vorgekommen ist. Auch eine langjährige chronische Belastung mit Benzol oder die Chemotherapie bösartiger Erkrankungen sind mit dem gehäuften Auftreten einer AML assoziiert. Gehäuft tritt eine AML bei einigen genetischen Erkrankungen wie z.B. dem Downsyndrom auf.⁴

Bei der AML breiten sich die leukämischen Zellen im Knochenmark und im Blut aus und können auch Lymphknoten, Milz sowie weitere Organe, in seltenen Fällen auch das Zentralnervensystem, infiltrieren. Dadurch, dass die normale Blutbildung gestört ist, entsteht ein Mangel an Erythrozyten, Blutplättchen und funktionsfähigen reifen Granulozyten. Typische Symptome sind eine allgemeine Schwäche sowie Krankheitsgefühl, Blässe, Nachtschweiß, Hämatome, Schleimhaut- oder Zahnfleischblutungen und Infektionen wie z.B. Lungenentzündung. Die Erkrankung schreitet schnell voran und führt, wenn sie nicht behandelt wird, nach einigen Wochen zum Tod. Standardtherapie der AML ist die Chemotherapie.

Sehr wahrscheinlich entsteht Leukämie aus genetischen Veränderungen in einer einzelnen hämatopoetischen Vorläuferzelle, also einer Blutstammzelle, die im Knochenmark vorkommt. Aus den Veränderungen resultiert eine klonale Vermehrung unreifer Zellen, die die Fähigkeit zur Ausreifung und zur Wachstumskontrolle verloren haben.

Mithilfe konventioneller zytogenetischer Techniken lassen sich bei etwa 50 Prozent der erwachsenen AML-Patienten klonale chromosomale Veränderungen nachweisen, bei 50 Prozent liegt ein normaler Karyotyp vor. Der Karyotyp bezeichnet die Gesamtheit aller zytologisch erkennbaren Chromosomeneigenschaften eines Individuums. Er wird bestimmt, indem die Bandenabschnitte der Chromosomen über Färbungen sichtbar gemacht und somit lichtmikroskopisch untersucht werden können. Ziel der Analyse des Karyotyps ist es, chromosomale Veränderungen, die mit der AML einhergehen, zu bestimmen.

Der Schwerpunkt der Arbeiten der Ulmer Forschergruppe liegt in der genetischen Charakterisierung der AML mit normalem Karyotyp. Das erste Projekt zur AML, das von der EKFS gefördert wurde, begann 2003 und stand unter der Leitung von Frau Prof. Konstanze Döhner. Zum Team gehörten Dr. Andrea Corbacioglu und Prof. Stefan Fröhling. Bei der Studie ging es um die „Evaluation der klinischen Bedeutung von Mutationen des CEBPA (CCAAT / enhancer-binding protein alpha)-Gens bei der akuten myeloischen Leukämie mit normalem Karyotyp“.⁵

2004 begannen PD Dr. Lars Bullinger und Frau Prof. Döhner ein weiteres von der EKFS unterstütztes Forschungsprojekt, bei dem unter Verwendung modernster Techniken wie der cDNA Microarray-Technologie neue Erkenntnisse über die Pathogenese der AML gewonnen werden konnten.⁶ 2005 folgte eine EKFS-Förderung der Forschergruppe von Frau Prof. Döhner für das Projekt mit dem Thema: „Evaluation der klinischen Bedeutung unterschiedlicher CEBPA-Mutationstypen bei der akuten myeloischen Leukämie mit normalem Karyotyp – Interaktion mit hämatopoese-assoziierten Genmutationen.“⁷

Die Ergebnisse der drei Projekte wurden unter anderem in der Zeitschrift *Blood*⁸, im *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*⁹,

5 Archiv EKFS: P18/2003, Döhner, bewilligt 139 200 Euro.

6 Archiv EKFS: A42/2004, Bullinger, bewilligt 205 500 Euro.

7 Archiv EKFS: A49F/2005, Döhner, bewilligt 193 800 Euro.

8 Döhner K, Schlenk RF, Habdank M et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood* 2005;106:3740–6.; Bullinger L, Döhner K, Kranz R, Stirner C, Fröhling S, Scholl C, Kim YH, Schlenk RF, Tibshirani R, Döhner H, Pollack JR. An FLT3 gene-expression signature predicts clinical outcome in normal karyotype AML. *Blood* 2008;111(9):4490–5.

9 Baldus CD, Bullinger L. Gene expression with prognostic implications in cytogenetically normal acute myeloid leukaemia. *Semin Oncol* 2008;35(4):356–64.

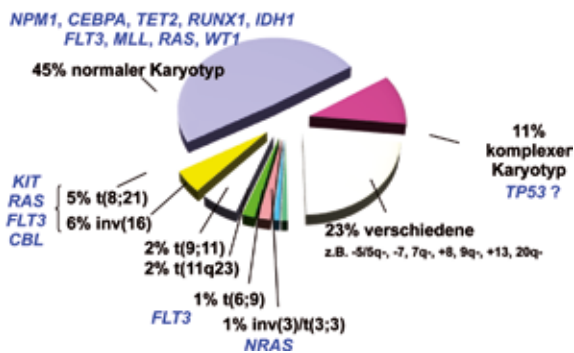


Diagramm zu den AML-Forschungen in Ulm, die von der EKFS gefördert wurden. Mithilfe konventioneller zytogenetischer Techniken lassen sich bei etwa 50 Prozent der erwachsenen AML-Patienten klonale chromosomale Veränderungen nachweisen.

in *Seminars in Oncology*¹⁰ sowie im *New England Journal of Medicine*¹¹ publiziert. Ohne Frage waren die Veröffentlichungen wichtige Erfolge der Ulmer Forscherinnen und Forscher. Das stufte auch die EKFS so ein und entschloss sich deshalb, die Förderung weiterer Projekte fortzuführen. So folgten Bewilligungen für das Projekt „Molekulargenetische Charakterisierung von BCR/ABL-negativen chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE)“, geleitet von Dr. Frank Stegelmann als Hauptantragsteller und Frau Prof. Döhner als Mit Antragstellerin¹², sowie für die Studie „Chemotherapie in Kombination mit All-Trans Retinsäure (ATRA) mit oder ohne Gemtuzumab Ozogamicin bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und NPM1-Mutation (AMLSG 09-09)“, geleitet von Prof. Richard Schlenk und Herrn Prof. Hartmut Döhner.¹³

Ein vorrangiges Ziel der Forschungsarbeiten bis 2008 war, zu bestimmen, mit welcher Häufigkeit bestimmte Genmutationen bei der AML auftreten und ob diese eine prognostische Bedeutung aufweisen. Molekulare Marker sollten identifiziert werden, die eine verbesserte Risikoeinteilung der AML erlauben. Basierend auf dieser verfeinerten Risikoeinteilung wäre es dann möglich, Patienten mit unterschiedlichen dem genetischen Risiko ihrer Erkrankung angepassten Therapien zu behandeln. Darüber hinaus sollte geprüft werden, ob definierte Genmutationen auf bestimmte Therapieformen ansprechen.

Bei der AML mit normalem Karyotyp ist der klinische Verlauf sehr heterogen. Neuere Untersuchungen, wozu auch Arbeiten im Rahmen der Projekte gehörten, haben gezeigt, dass dieser klinischen Heterogenität bestimmte molekulare Veränderungen zugrunde liegen, die eine prognostische Aussagekraft besitzen.¹⁴ Beispiele hierfür sind Mutationen im MLL-Gen (mixed lineage leukemia), im FLT3-Gen (FMS-like tyrosine kinase 3) und im NPM1-Gen (Nucleophosmin 1). Ein weiteres Gen mit Bezug zur AML ist CEBPA, das das CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) kodiert, einen Transkriptionsfaktor mit entscheidender Bedeutung für die Regulation der Granulopoese. Die physiologische Funktion von C/EBP und die Beobachtung, dass Mäuse, bei denen beide Allele des CEBPA-

10 Bond HM, Mesuraca M, Amodio N, Mega T, Agosti V, Fanello D, Pelaggi D, Bullinger L, Grieco M, Moore MA, Venuta S, Morrone G. Early hematopoietic zinc finger protein-zinc finger protein 521: a candidate regulator of diverse immature cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40(5):848–54.

11 Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, Habdank M, Späth D, Morgan M, Benner A, Schlegelberger B, Heil G, Ganser A, Döhner H. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008;358(18):1909–18.

12 Archiv EKFS: A56/2007, bewilligt 179 450 Euro.

13 Archiv EKFS: A65/2008, bewilligt 400 000 Euro.

14 Unter anderem: Bullinger L, Döhner K, Bair E, Fröhling S, Schlenk RF, Tibshirani R, Döhner H, Pollack JR. Use of gene-expression profiling to identify prognostic subclasses in adult acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2004;350:1605–16.

Gens inaktiviert wurden, keine reifen neutrophilen Granulozyten bilden, führten zu der Hypothese, dass CEBPA-Genmutationen an der Pathogenese der myeloischen Leukämien beteiligt sein könnten.

Die genannten Mutationen können in unterschiedliche Klassen eingeteilt werden. Eine Gruppe umfasst Mutationen, die Signal-Transduktions-Wege aktivieren und damit die Proliferation und/oder das Überleben hämatopoetischer Vorläuferzellen beeinflussen. Beispiele für solche die Signal-Transduktion aktivierenden Mutationen sind Veränderungen in Rezeptor-Tyrosin-Kinasen wie z. B. FLT3 oder Mutationen in Genen der RAS-Familie. Die zweite Gruppe von Mutationen betrifft Transkriptionsfaktoren oder Komponenten des transkriptionellen Koaktivierungskomplexes, was in einer Störung der Differenzierung der Zellen resultiert. Zu dieser Klasse von Mutationen gehören die Genfusionen, die aus den AML-assoziierten Translokationen/Inversionen resultieren, aber auch Mutationen in CEBPA-, MLL- und möglicherweise auch NPM1-Mutationen fallen in diese Gruppe. Mittlerweile weiß man, dass Mutationen in Genen, die in die epigenetische Regulation des Genoms involviert sind, eine weitere Klasse von Genmutationen bei der AML darstellen. Die Multi-Hit-Hypothese besagt, dass bei der AML mehrere Gene mutiert sein müssen, um letztendlich das Vollbild einer AML zu entwickeln. Dabei können die einzelnen genetischen Veränderungen zeitlich hintereinander auftreten.

15 Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, Habdank M, Späth D, Morgan M, Benner A, Schlegelberger B, Heil G, Ganser A, Döhner H; German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008;358(18):1909–18. Auch zu Folgendem.

Die bereits erwähnte Veröffentlichung im *New England Journal of Medicine* von 2008 stellt eine umfassende Gesamtauswertung aller relevanten genetischen Marker bei der AML dar. Diese Arbeit wurde an der bislang größten AML-Gruppe mit normalem Karyotyp durchgeführt. In dem Projekt wurden mehr als 800 AML-Patienten mit normalem Karyotyp auf Genmutationen in den molekularen Markern NPM1, FLT3-ITD, FLT3-TKD, CEBPA, MLL und NRAS analysiert. Insgesamt wiesen 693 Patienten mindestens eine Genmutation auf, was bedeutet, dass bei ca. 80 Prozent der AML mit normalem Karyotyp auf molekularer Ebene genetische Veränderungen nachgewiesen werden können. Untersucht wurde auch, welche Marker häufig gemeinsam mutiert vorlagen. Anhand der Ergebnisse aus diesen Analysen wurden sog. Genotypen definiert. Der wichtigste Genotyp hierbei war der NPM1/FLT3-ITD-Genotyp.¹⁵

Alle Patienten wurden mit einer Induktions-Chemotherapie behandelt, gefolgt von einer allogenen Blutstammzelltransplantation, sofern ein passender Spender vorhanden war. Bei Patienten, für die kein Spender verfügbar war, wurde entweder eine autologe Stammzelltransplantation oder eine intensivierte Chemotherapie durchgeführt.

Eine komplette Remission wurde bei 668 von 872 Patienten (77 Prozent) erreicht, 130 Patienten (15 Prozent) sprachen nicht auf die Therapie an und 74 Patienten (8 Prozent) starben.

Bei der Korrelation der molekularen Daten mit dem klinischen Verlauf wurde deutlich, dass diejenigen Patienten, bei denen der NPM1-mutierte/FLT3-ITD-unmutierte (NPM1+/FLT3-ITD-) Genotyp vorlag, signifikant besser auf die Induktions-Chemotherapie ansprachen. Dies galt auch für den CEBPA-mutierten (CEBPA+)- Genotyp.

Für 182 von 663 Patienten (27 Prozent) mit kompletter Remission war ein Spender vorhanden (donor group), wobei die allogene Transplantation (übertragenes Knochenmark stammt von einer anderen Person) dann bei 150 Patienten durchgeführt wurde. Von den 481 Patienten ohne Spender (no-donor group) erhielten 147 Chemotherapie und 334 erhielten nach zufälliger Auswahl entweder Chemotherapie oder eine autologe Stammzelltransplantation (übertragenes Knochenmark stammt vom Patienten selbst). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied für das Rezidiv-freie Überleben und das Gesamtüberleben zwischen den Patienten, die eine Chemotherapie erhielten und den Patienten, die autolog transplantiert wurden. Die „no-donor group“ konnte also als eine einheitliche Behandlungsgruppe mit der „donor group“ verglichen werden.

Innerhalb der Gruppe der Patienten, die eine allogene Blutstammzelltransplantation erhalten hatte, zeigte sich, dass Patienten mit mutiertem NPM1 ohne FLT3-ITD nicht von einer Transplantation profitierten, während sich bei Patienten mit anderen weniger günstigen Genotypen ein signifikanter Vorteil für das Rezidiv-freie Überleben zeigte. Die Daten für Patienten mit CEBPA-Mutation wurden hier nicht ausgewertet, da die Gruppe mit der Mutation, bei denen eine Transplantation durchgeführt wurde, zu klein war, um verlässliche Aussagen treffen zu können.

Die Ulmer Forscher haben einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Risikoklassifikation der AML geleistet. Ihre Ergebnisse waren unter anderem Grundlage für die molekulare Risikoklassifikation der AML mit normalem Karyotyp, die im Jahr 2010 in den Richtlinien des Europäischen Leukämienetzes (ELN) publiziert wurde. Die AML mit normalem Karyotyp, bei der eine NPM1- ohne FLT3-ITD-Mutation oder eine CEBPA-Mutation nachweisbar ist, wird nicht mehr als Intermediate-risk-Leukämie, sondern vielmehr als Favorable-risk-Leukämie klassifiziert.

Die Forschergruppe empfiehlt, dass vor Beginn einer Therapie bei Patienten mit neu diagnostizierter AML eine molekulare Untersuchung auf NPM1-, FLT3- und CEBPA-Mutationen durchgeführt wird und basierend auf dem jeweiligen Genotyp eine Risikoeinteilung der Patienten erfolgt. Das Ulmer Team ist mittlerweile in der Lage, diese Analysen in einem sehr engen Zeitfenster von nur 48 Stunden durchzuführen, sodass eine Therapieentscheidung anhand der beobachteten genetischen Veränderungen möglich ist.

Mit Blick auf die Therapievarianten konnte die Ulmer Forschergruppe in einer ersten Studie bei älteren AML-Patienten zeigen, dass Patienten mit

16 Schlenk RF, Döhner K, Kneba M, Götze K, Hartmann F, del Valle F, Kirchen H, Koller E, Fischer JT, Bullinger L, Habdank M, Späth D, Groner S, Krebs B, Kayser S, Corbacioglu A, Anhalt A, Benner A, Fröhling S, Döhner H for the German-Austrian AML Study Group (AMLSG). Gene Mutations and Response to Treatment with All-Trans Retinoic Acid in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia – Results from AMLSG Trial AML HD98B. *Haematologica* 2009;94:54–60.

17 Archiv EKFS: P13/2003.

18 Ausgewählte Veröffentlichungen: Selmayr M, Strehl J, Kremer JP, Kremmer E, Döneke A, Hallek M, Menzel H, Thielemans K, Thierfelder S and Mocikat R. Induction of tumor immunity by autologous B lymphoma cells expressing a genetically engineered idiotype. *Gene Therapy* 1999;6:778–84.; Mocikat R, Selmayr M, Thierfelder S and Lindhofer H. Trioma-based vaccination against B-cell lymphoma confers long-lasting tumor immunity. *Cancer Res* 1997;57:2346–9.; Kronenberger K, Dieckmann A, Selmayr M, Strehl J, Wahl U, Lindhofer H, Kraal G and Mocikat R. Impact of the lymphoma idiotype on in vivo tumor protection in a vaccination model based on targeting antigens to antigen-presenting cells. *Blood*



2002;99:1327–31.; Mocikat R, Braumüller H, Gumy A, Egeter O, Ziegler H, Reusch U, Bubeck A, Louis J, Mailhammer R, Riethmüller G, Koszinowski U, Röcken M. Natural killer cells activated by MHC class I-low targets prime dendritic cells to induce protective CD8 T cell responses. *Immunity* 2003;19:561–9.; Adam C, King S, Allgeier T, Braumüller H, Lüking C, Mysliwicz J, Kriegeskorte A, Busch DH, Röcken M, Mocikat R. DC-NK cell cross talk as a novel CD4+ T-cell-independent pathway for antitumor CTL induction. *Blood* 2005;106:338–44.

NPM1-Mutation ohne FLT3-ITD von einer Therapie mit All-trans-Retinol-säure (ATRA) profitieren. Das Gesamtüberleben dieser Patienten lag nach fünf Jahren bei 50 Prozent, wohingegen das Gesamtüberleben von Patienten, die nach bisherigem Standard behandelt wurden, bei nur 10 Prozent lag.¹⁶

Triom-Immunsierung bei chronischer lymphatischer B-Zell-Leukämie

Ein tumorimmunologisches Projekt, das die Stiftung förderte und das im Jahr 2008 seinen Abschluss fand, war die Studie von Prof. Dr. Ralph Mocikat mit dem Titel „Triom-Immunsierung bei chronischer lymphatischer B-Zell-Leukämie: Präklinische Untersuchungen“.¹⁷ Erprobt wurde hier der Einsatz von Triomzellen – das sind Fusionen von Lymphomzellen mit speziellen Hybridzellen – als immuntherapeutische Strategie zur Krebsbekämpfung.

Die Arbeitsgruppe von Prof. Mocikat arbeitet am Institut für Molekulare Immunologie des Helmholtz Zentrums München seit Jahren auf dem Gebiet der Tumorimmunologie.¹⁸

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Leukämieform in der westlichen Welt. Die Erkrankung, die den „niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen“ zugeordnet wird, tritt vor allem im höheren Lebensalter auf. Die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr beträgt ca. 3 pro 100 000 Personen, wobei Männer häufiger als Frauen betroffen sind.

Bei der chronischen lymphatischen B-Zell-Leukämie kommt es zu einer klonalen Vermehrung von reifen, kleinzelligen B-Lymphozyten. Wahrscheinlich sind genetische Veränderungen, die im Laufe des Lebens geschehen, Auslöser der Krankheit. Hinweise für eine infektiöse Ursache, z.B. Viren, gibt es bislang nicht. Symptome der B-CLL sind Lymphknotenschwellungen, Milz- und Lebervergrößerung, Hautveränderungen und häufige Infekte.

Aktuell wird diese Form der Leukämie mit Chemotherapie behandelt. Neuere Ansätze kombinieren eine Fludarabin- und Cyclophosphamid-Chemotherapie mit dem CD20-Antikörper Rituximab. Im Vergleich zur ausschließlichen Chemotherapie erzielt die kombinierte Therapie doppelt so hohe Raten vollständiger Remission, eine längere Progressions-freie Zeit und

eine verlängerte Gesamtüberlebenszeit. Daher wird als Standardtherapie für all jene Patienten, deren Konstitution es zulässt, eine Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab empfohlen. Auch eine Knochenmark- oder Stammzelltransplantation kommt in Betracht. Allerdings sind die allogenen Transplantationen bei der CLL mit hohen Sterblichkeitsraten verbunden und können nur bei ausgewählten Patienten versuchsweise vorgenommen werden.

Trotz dieser in den letzten Jahren erreichten deutlichen Verbesserung in der Therapie haben Patienten im Hinblick auf eine endgültige Heilung immer noch eine sehr schlechte Prognose. Die Erforschung neuer Behandlungsmethoden wie etwa immuntherapeutischer Ansätze ist daher weiterhin in vollem Gange.

Prof. Mocikat und seine Gruppe erforschen schon seit 2003 mit Unterstützung der Else Kröner-Fresenius-Stiftung das Konzept der Triom-Immunsierung, die im Labor von Prof. Mocikat entwickelt wurde. Den Forschern gelang es, sie in einem Mausmodell zu etablieren und in menschlichen In-vitro-Systemen zu testen.

Voraussetzung für die Induktion einer gegen den Tumor gerichteten T-Zell-vermittelten Immunantwort ist das Vorhandensein von Tumorantigenen. Wird ein Tumorantigen dem Immunsystem wirksam präsentiert, so kann eine therapeutisch wirksame, systemische Antitumorimmunität entstehen. Tatsächlich besitzen maligne Lymphome der B-Zell-Reihe Antigene, welche häufig überexprimiert werden und möglicherweise als Abstoßungsantigene in Betracht kommen. Im Fall der CLL werden – trotz der Existenz dieser Tumorantigene – die T-Lymphozyten jedoch nicht in die Lage versetzt, die Leukämiezellen zu zerstören. Eine Erklärung hierfür ist, dass Lymphomzellen zwar immunogene Peptide präsentieren, dass in der Regel jedoch die für eine effiziente T-Zell-Aktivierung nötigen zusätzlichen Signale fehlen, wie sie etwa von den typischen Antigen-präsentierenden Zellen (APCs) des Organismus wie z. B. dendritischen Zellen (DZ) vermittelt werden können.

Bei der Triom-Immunsierung wird nun die Präsentation von Tumorantigenen durch die körpereigenen APCs verstärkt, indem Tumorantigene gezielt gegen Oberflächenmoleküle der APCs dirigiert werden. APCs nehmen dann die Antigene auf, präsentieren sie dem Immunsystem und produzieren gleichzeitig die für die Aktivierung der T-Lymphozyten erforderlichen zusätzlichen Signale. Um dies zu erreichen, werden Triomzellen als Vakzine verabreicht.

Für die Herstellung der Triome werden die Lymphomzellen mit einem Hybridom fusioniert, das einen monoklonalen Antikörper exprimiert. Dieser monoklonale Antikörper ist gegen APC-Oberflächenmoleküle gerichtet. Die Triomzelle enthält also potenziell alle Tumorantigene der Lymphomzelle und exprimiert außerdem die Bindungsspezifität, durch die die Triomzellen nach Injektion in vivo an die APCs herangeführt werden sollen.

Die von der EKFS unterstützte Studie zur „Triom-Immunsierung bei chronischer lymphatischer B-Zell-Leukämie“ wurde am Institut für Molekulare Immunologie des Helmholtz Zentrums München durchgeführt. Leiter des Projekts war Prof. Dr. Ralph Mocikat.



19 Mocikat R, Selmayr M, Thierfelder S und Lindhofer H. Trioma-based vaccination against B cell lymphoma confers long-lasting tumor immunity. *Cancer Res* 1997;57:2346–9.; Kronenberger K, Dieckmann A, Selmayr M, Strehl J, Wahl U, Lindhofer H, Kraal G und Mocikat R. Impact of the lymphoma idiotype on in vivo tumor protection in a vaccination model based on targeting antigens to antigen-presenting cells. *Blood* 2002;99:1327–31.

20 Lüking C, Kronenberger K, Frankenberger B, Nöbner E, Röcken M und Mocikat, R. Antitumor effector functions of T cells are dependent on in vivo priming and restricted T-cell receptor expression. *Int J Cancer* 2008; 122:2280–5.

21 Wahl U, Nöbner E, Kronenberger K, Gangnus R, Pohla H, Staeger M.S, Kolb H-J, Hallek M und Mocikat R. Vaccination against B-cell chronic-lymphocytic leukemia with trioma cells: Preclinical evaluation. *Clin Cancer Res* 2003;9:4240–6.

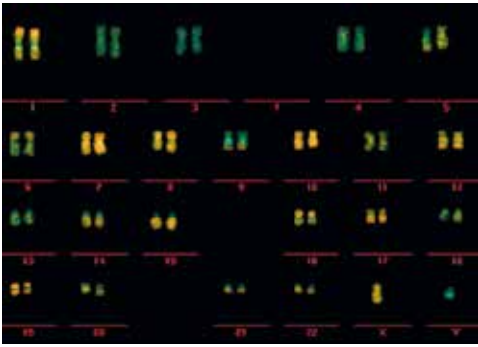
22 Adam C, Mysliwicz J und Mocikat R. Specific targeting of whole lymphoma cells to dendritic cells ex vivo provides a potent antitumor vaccine. *J Translat Med* 2007;5:16.

Beim Forschungsprojekt von Mocikat et al. bestand der erste Schritt darin, die Wirksamkeit der Vakzine im Mausmodell zu testen. Hier zeigte sich, dass sogar etablierte Lymphome eliminiert werden können. Die Immunsierung induzierte tumorspezifische T-Zell-Antworten und vermittelte ein immunologisches Langzeitgedächtnis.¹⁹ Damit ist die Triom-Immunsierung der potenteste bisher bekannte Ansatz einer Antitumor-Immunsierung. Die entstandene Immunität konnte durch Transfer der T-Zellen von vakzinierten Tieren auch auf andere Tiere übertragen werden.²⁰

Das Besondere an der Triom-Immunsierung ist, dass sie eine Lösung für ein zentrales Problem der Immunsierung gegen Tumoren bietet. Durch den Einsatz von Triomzellen kommt nicht nur eine Antwort gegen ein einziges Antigen zustande, sondern gegen beliebige, auch unbekannte Tumor-assoziierte Antigene. Dadurch sind mit der Triom-Immunsierung auch die Einsatzmöglichkeiten in der Klinik wesentlich vermehrt, denn auch Antigen-Verlustmutanten, wie sie etwa unter einer Antigen-spezifischen Therapie häufig auftreten, bleiben auf diese Weise der Therapie zugänglich. Eine Tumor-Immunevasion, also das Phänomen, dass sich der Tumor einer Immunantwort entzieht, wird damit weniger wahrscheinlich.

In einem weiteren Projekt konnte die Forschergruppe von Prof. Mocikat zeigen, dass die Methode auf die Behandlung von Patienten mit B-CLL übertragbar sein könnte.²¹ In Zellkulturen wurde nämlich gezeigt, dass aus menschlichen B-CLL-Zellen Triomzellen hergestellt werden können und dass diese Triomzellen autologe, d.h. körpereigene, T-Lymphozyten der Patienten in Gegenwart von APCs gegen die malignen Zellen aktivieren können. Mit Blick auf die klinische Anwendung eröffneten die Ergebnisse die Möglichkeit, Patienten Triom-beladene dendritische Zellen (DZ) zu verabreichen oder T-Zellen, welche mit solchen DZ in vitro aktiviert werden, adoptiv zu transferieren.²²

Im CLL-System wurde der Triom-Ansatz mit einer anderen Vakzinierungsmethode verglichen, die ebenfalls eine polyvalente Immunantwort erzeugt und die auf der Fusion ganzer Tumorzellen mit dendritischen Zellen



Die Arbeitsgruppe um Prof. Mocikat beschäftigte sich mit den Möglichkeiten einer Triomzell-Vakzinierung gegen maligne B-Zell-Lymphome. Die Vakzinierung mit Triomzellen ist ein neuer potenter Ansatz der Vakzinierung gegen maligne B-Zell-Lymphome. Die Gelbfärbung von Chromosomenanteilen in der abgebildeten Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung zeigt, dass Triomzellen, die aus den Leukämiezellen eines Patienten hergestellt wurden, DNS dieses Patienten enthielten.

beruht. In Versuchen konnte auch mit solchen Vakzinezellen eine deutliche Aktivierung autologer T-Lymphozyten gegen B-CLL-Zellen induziert werden.²³ Hinsichtlich einer künftigen klinischen Anwendung ist jedoch nach Meinung der Forscher um Prof. Mocikat die Triomvakzinierung zu bevorzugen, da bei dieser definierte klonale Zelllinien zum Einsatz kommen.

Ziel der von der Else Kröner-Fresenius-Stiftung geförderten Studie war es, diejenigen B-CLL-Antigene zu definieren, die bei der Triom-vermittelten Induktion der Immunantwort eine Rolle spielen. Es sollte also die Frage beantwortet werden, welche Zielstrukturen für die durch die Vakzinierung induzierten T-Zellen bei der CLL relevant sind. Die Ergebnisse der Arbeiten wurden im Oktober 2008 im *Journal for Immunotherapy* veröffentlicht.²⁴

Die Analyse von zehn Patienten zeigte, dass die Gene ETV5, Bcl-2, Mdm2 und PU.1 in der Mehrzahl der Fälle überexprimiert waren. Eine geringfügige Überexpression zeigten ATM und Bcl-XL. Entsprechende Transkripte konnten auch in den Triomzelllinien gefunden werden, die aus den jeweiligen B-CLL-Zellen hergestellt worden waren. Um die Frage zu beantworten, ob die durch Triomstimulation in vitro induzierten T-Zellen diejenigen Antigene erkennen, deren Expression in den CLL-Zellen nachgewiesen wurde, untersuchten die Forscher die Reaktivität der T-Zellen gegenüber Antigen-beladenen APCs in vitro. Als APCs wurden von Mocikat und Kollegen dendritische Zellen eines gesunden Spenders verwendet. Es zeigte sich, dass eine Antwort gegen ETV5, Bcl-2 und Mdm2 sowie eine schwache Reaktion gegen PU.1 zustande gekommen war. Die spezifischen T-Zellen waren hauptsächlich CD4-positiv.

Die Reaktion gegen die in B-CLL-Zellen häufig exprimierten Antigene ließ vermuten, dass T-Zellen, die mittels Triom-Immunisierung gegen den Tumor eines Patienten induziert wurden, mit leukämischen Zellen anderer Patienten kreuzreagieren. Daher wurde die Reaktivität von T-Zellen auch anhand anderer B-CLL-Zellen geprüft, die ähnliche Expressionsmuster aufwiesen wie diejenigen, gegen die die T-Zellen aktiviert worden waren. In der Tat reagierten die T-Zellen gegen die Zellen anderer Patienten. Das bedeutet,

²³ Allgeier T, Garhammer S, Nößner E, Wahl U, Kronenberger K, Dreyling M, Hallek M, Mocikat R. Dendritic cell-based immunogens for B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Lett* 2007;245(1–3):275–83.

²⁴ Kronenberger K, Nössner E, Frankenberger B, Wahl U, Dreyling M, Hallek M, Mocikat R. A polyvalent cellular vaccine induces T-cell responses against specific self-antigens overexpressed in chronic lymphocytic B-cell leukaemia. *J Immunother* 2008;31(8):723–30.

dass Triomzellen nicht streng individualspezifisch sind, sondern zumindest bei Leukämieerkrankungen mit vergleichbaren Expressionsmustern als universelle Vakzine eingesetzt werden könnten.

Die Induktion von T-Zell-Antworten gegen spezifische veränderte Selbst-Proteine, die bei der Pathogenese der B-CLL eine Rolle spielen und an der Aufrechterhaltung des malignen Status beteiligt sind, durch eine polyvalente zelluläre Vakzine ist ein entscheidendes Ergebnis der Arbeiten. Die B-CLL ist eine Neoplasie, die nicht durch eine Deregulation der Zellzykluskontrolle, sondern aufgrund von defekten Apoptosemechanismen entsteht.

Zu den Proteinen, welche an der Regulation des programmierten Zelltodes beteiligt sind, zählen Bcl-2, Bcl-XL, ATM oder Mdm2. Obgleich die Immunisierung gegen veränderte Selbst-Proteine mit der Gefahr der Autoaggressivität einhergeht, konnte im Tiermodell eine Reaktion der tumorspezifischen T-Lymphozyten gegen normale Zellen nicht beobachtet werden. Eine Immunevasion des malignen Klonen durch Antigen-Verlust ist bei diesen Antigenen weniger wahrscheinlich. Somit rechtfertigen die Ergebnisse die Entwicklung einer zellulären Vakzine gegen B-CLL.

25 Siehe auch: Hus I, Roliński J, Tabarkiewicz J, Wojas K, Bojarska-Junak A, Greiner J, Giannopoulos K, Dmoszyńska A, Schmitt M. Allogenic dendritic cells pulsed with tumor lysates or apoptotic bodies as immunotherapy for patients with early stage B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Leukemia* 2005;19:1621–7.
26 Archiv EKFS: P68/2006.

Peptid-Vakzinierung für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie

Zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) wurden in den vergangenen Jahren unterschiedliche immunologische Therapieansätze klinisch erprobt. Um Anti-Tumor-Reaktionen auszulösen, wurden u. a. Tumorzellysat, bestrahlte Tumorzellen, Gesamt-RNA oder wie beim Projekt von Prof. Mocikat gepulste dendritische Zellen appliziert.²⁵

Eine interessante neue Strategie stellt die Vakzinierung mit Peptiden dar, die von Tumor- bzw. Leukämie-assoziierten Antigenen (TAA/LAA) abgeleitet sind. Dieser Ansatz lag auch dem EKFS-geförderten Forschungsprojekt „RHAMM / CD 168-Peptid-Vakzinierung bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, eine Pilotstudie“ von Prof. Dr. med. Michael Schmitt, Prof. Dr. med. Jochen Greiner und PD Dr. Krzysztof Giannopoulos zugrunde.

Entartete Zellen können aufgrund der Expression von Antigenen an ihrer Zelloberfläche vom Immunsystem attackiert werden. Stellt man Peptide her, die den Antigenen entsprechen, wird es möglich, nach Präsentation der Peptide eine effektive Immunantwort auszulösen. Ziel der Vakzinierung ist, TAA-spezifische zytotoxische T-Lymphozyten (CTLs) zu induzieren und eine Lyse der Tumor- bzw. Leukämiezellen durch die CTLs herbeizuführen. Zudem können die spezifischen T-Zell-Antworten mittels Applikation von Zytokinen wie dem Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF) und anderer Adjuvantien (wie CpG-Oligonukleotiden) oder von dendritischen Zellen weiter verstärkt werden.²⁶

Die Peptid-Vakzinierung ist für die Krebsforschung vielversprechend. Im Bereich solider Tumore (v.a. Melanome, aber auch gynäkologische Tumore und Prostatakrebs) befindet sich dieser Therapieansatz bereits seit mehreren Jahren in der klinischen Erprobung.²⁷ Auch im Falle maligner Erkrankungen des blutbildenden Systems wie Leukämie verspricht die Vakzinierung, eine Ergänzung zu etablierten Therapieformen wie Chemotherapie oder Stammzelltransplantation darzustellen. Bei Patienten mit langsam progredienter CLL bzw. Patienten mit nachweisbarer Erkrankungsaktivität nach vorausgegangener Remission könnte durch eine Vakzinierung ein antileukämischer Effekt ausgelöst oder verstärkt, die Remissionsdauer verlängert und einer minimalen Resterkrankung (MRD) entgegengewirkt werden.

Zentrale Voraussetzung für die Entwicklung von Vakzinierungsstrategien ist die Identifizierung geeigneter Zielstrukturen. Im Bereich maligner hämatologischer Erkrankungen widmeten sich in den vergangenen Jahren mehrere Forschergruppen der Aufgabe, unterschiedliche Antigenstrukturen als immunogen zu beschreiben; diese waren also auf den Leukämiezellen exprimiert und lösten eine effektive Immunantwort aus. Daraufhin nahm man ihre Erprobung in klinischen Peptid-Vakzinierungs-Studien in Angriff.²⁸

Auch die Antragsteller Prof. Dr. med. Michael Schmitt, Prof. Dr. med. Jochen Greiner und PD Dr. Krzysztof Giannopoulos hatten sich im Rahmen der seit 1998 bestehenden AG Tumorimmunologie der Ulmer Universitätsklinik (Abteilung für Innere Medizin III) langjährig mit der Definition und Charakterisierung von immunogenen Leukämie-Antigenen beschäftigt. Bald konzentrierte sich ihr Hauptaugenmerk auf ein spezielles Antigen: den Rezeptor für die Hyaluronsäure-vermittelte Motilität (RHAMM / CD168).²⁹

Auf der Grundlage umfangreicher Expressionsstudien an CML-, CLL- und AML-Patientenproben kamen die Immunologen zu dem Schluss, dass es sich bei diesem RHAMM-Protein aufgrund seines Expressionsmusters sowie der ausgelösten spezifischen humoralen und zellulären Immunantworten um eine für die Vakzinierung bei malignen hämatologischen sowie onkologischen Erkrankungen insgesamt besonders vielversprechende Struktur handelt. So weist dieses tumorspezifisch exprimierte Antigen starke gewebespezifische Expression in Tumoren und Keimzellgeweben, nicht aber in Normalgeweben auf. Aufgrund dieses Expressionsmusters sind nach Vakzinierung keine Autoimmunreaktionen gegen Normalgewebe zu erwarten. Auch konnte eine weitaus größere Expressionshäufigkeit als bei anderen Antigenen in Leukämie-Patienten nachgewiesen werden. Insbesondere gilt dies bei an CLL Erkrankten: Bei ca. 80 Prozent der an CLL erkrankten Probanden war eine RHAMM / CD168-Expression zu beobachten, welche sich mit voranschreitendem Erkrankungsstadium noch verstärkte.³⁰

Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse war die groß angelegte klinische Studie „RHAMM / CD 168-Peptid-Vakzinierung bei Patienten mit mali-

27 Vgl. z.B. Rahma OE, Ashtar E, Czystowska M, Szajnik ME, Wieckowski E, Bernstein S, Herrin VE, Shams MA, Steinberg SM, Merino M, Gooding W, Visus C, Deleo AB, Wolf JK, Bell JG, Berzofsky JA, Whiteside TL, Khleif SN. A gynecologic oncology group phase II trial of two p53 peptide vaccine approaches: subcutaneous injection and intravenous pulsed dendritic cells in high recurrence risk ovarian cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2011;61(3):373–84.

28 Vgl. hierzu u. a. Giannopoulos K, Schmitt M. Targets and strategies for T cell based vaccines in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2006;47(10):2028–36.

29 Greiner J, Ringhoffer M, Taniguchi M, Schmitt A, Kirchner D, Krähn G, Heilmann V, Gschwend J, Bergmann L, Döhner H, Schmitt M. RHAMM is a new immunogenic tumor-associated antigen overexpressed in acute and chronic myeloid leukemia. *Exp Hematol* 2002;30:1029–35.

30 Die folgende Darstellung von Forschungsstand und Studie basiert auf: Archiv EKFS: P68/2006 sowie auf Giannopoulos K, Dmoszyńska A, Kowal M, Roliński J, Gostick E, Price DA, Greiner J, Rojewski M, Stiglenbauer S, Döhner H, Schmitt M. Peptide vaccina-

gnen hämatologischen Erkrankungen, eine Pilotstudie“ begonnen worden, in der die Probanden mit dem von RHAMM/CD168 abgeleiteten CD8⁺-T-Zell-Epitop-Peptid R3 geimpft wurden. Primäres Ziel der Studie war es, zunächst die Sicherheit und Machbarkeit der Peptid-Vakzinierung bei Patienten mit malignen hämatologischen Systemerkrankungen (AML, MDS, Multiples Myelom) zu prüfen. Darüber hinaus wollte man die Induktion einer spezifischen T-Zell-Immunantwort erreichen sowie den Einfluss der vorgenommenen Vakzinierung auf den Remissionsstatus ermitteln.

Als sich Schmitt, Greiner und Giannopoulos im September 2006 an die Else Kröner-Fresenius-Stiftung wandten, konnten sie bereits vielversprechende Ergebnisse und Veröffentlichungen in unterschiedlichen renommierten Zeitschriften vorweisen. Vor diesem Hintergrund bemühte sich das Forscherteam um die Gewährung einer Sachbeihilfe für eine Teilstudie zur Peptidvakzinierung speziell für Patienten mit CLL. Im Rahmen einer Phase I-Klinischen Prüfstudie sollten hier erstmalig die spezifischen Immunantworten bei CLL-Patienten nach RHAMM-Peptid-Vakzinierung charakterisiert werden. Dem Antrag auf Förderung gaben die Stiftungsgremien statt und sagten einen Betrag von 215 200 Euro zu.

Die Vakzinierung wurde am Universitätsklinikum Ulm und an der Medizinischen Universität Lublin, Polen durchgeführt. In der gegründeten Forschergruppe arbeiteten Mitglieder der tumorimmunologischen Arbeitsgemeinschaften beider Institute zusammen.

Schmitt, Greiner und Giannopoulos verfolgten mehrere dem Design als Phase I-Studie entsprechende Zielsetzungen. Sie wollten die Machbarkeit der neuen Vakzine und ihre Toxizität prüfen. Die durch Applikation des RHAMM-R3-Peptid ausgelösten spezifischen humoralen und CD8⁺-T-zellulären Immunantworten sollten ermittelt und das hämatologische Ansprechen der Patienten evaluiert werden. Für die Studie konnten sechs an CLL erkrankte Patienten in einem frühen Erkrankungsstadium gewonnen werden.

In einem ersten Schritt ging es um die Vakzineherstellung: das RHAMM-R3-Peptid wurde als Lyophilisat (Gefriertrocknung) in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und zur Verstärkung der Immuneffekte in dem inkompletten Freundschens Adjuvans MontanideTM emulsifiziert.

Im Anschluss verabreichte man den Patienten die so gewonnene Vakzine subkutan in der Stärke 300 mcg. Die Impfung fand viermal, im Abstand von jeweils zwei Wochen statt. Es kam zu keinen stärkeren Nebenwirkungen als einer Hauttoxizität des CTC-Grades I.

Als Begleitmedikation wurden am Tag der R3-Peptid-Vakzinierung sowie an den zwei Tagen zuvor und danach (Tage 1-5) als Adjuvans jeweils 100 mcg LeukineTM subkutan verabreicht. Es handelt sich um einen bei Peptid-Vakzinierungen bereits mehrfach erprobten Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF). Lokale dendritische Zellen

können mit seiner Hilfe stimuliert und somit in der Ausübung ihrer Antigen-präsentierenden Funktion angeregt werden.

Greiner und Kollegen separierten mononukleare Zellen aus peripherem Blut (PBMC) und isolierten dann CD8⁺-Zellen. Um spezifische zytotoxische T-Zellen (CTLs) zu proliferieren, wurden die mononukleären CD8-Zellen bestrahlt und als Antigen-präsentierende Zellen mit den CD8⁺-T-Zellen in einem Zytokin-haltigen Medium kokubiert.

Die R3-spezifischen Reaktionen wurden mittels Tetramer-basierter Durchflusszytometrie sowie Enzyme linked Immunospot (ELISPOT)-Assays ermittelt. Bei fünf der sechs Patienten beobachteten Schmitt, Greiner und Giannopoulos Immunantworten. Gefragt wurde nach dem Anstieg der R3-spezifischen CD8⁺-T-Zell-Frequenz um mindestens 100 Prozent. Erhöhte Frequenzen von R3-spezifischen CD8⁺-T-Zellen konnten nachgewiesen werden.

Besonderes Augenmerk der Forscher lag außerdem darauf, zu ermitteln, wie sich die Peptidvakzinierung auf die regulatorischen T-Zellen (Tregs) auswirkte. Die regulatorischen T-Zellen, auch T-Suppressor-Zellen genannt, spielen bei der Kontrolle der Immunität eine wichtige Rolle. Insbesondere können sie die T-Zell-Reaktionen hemmen. Dieser immunologische Zusammenhang ist für die Entwicklung neuer Therapieansätze bei CLL besonders relevant, da die Erkrankung (mit fortschreitendem Stadium) durch die pathologisch erhöhte Frequenz der Tregs charakterisiert ist. Es geht also darum, Wege zu finden, die Tregs zu blockieren, um eine T-Zell-vermittelte Abwehrreaktion gegen die CLL-Zellen zu evozieren.

Ein interessantes Teilergebnis des Projekts war, dass die vorgenommene RHAMM-Peptid-Vakzinierung regulatorische T-Zellen bei vier Patienten induzierte. Bei den zwei anderen Patienten blieb die Frequenz der Tregs gleich oder nahm ab. Allerdings konnten die hohen Frequenzen der Tregs nicht ausreichend reduziert werden.

Im Rahmen der im Januar 2009 erfolgreich abgeschlossenen Studie kam die Forschergruppe zu dem grundsätzlichen Ergebnis, dass eine Vakzinierung mit RHAMM-R3-Peptid bei CLL machbar und sicher ist. Spezifische Immunantworten der T-Zellen konnten hervorgerufen werden. Schmitt, Greiner und Giannopoulos konnten nachweisen, dass es zu einer Induktion von zytotoxischen T-Lymphozyten (CTLs) gegen RHAMM und zur Lyse von Leukämiezellen kommt. Der hämatologische Befund der Patienten verbesserte sich. Um die Senkung der erhöhten Frequenzen von regulatorischen T-Zellen zu erreichen, raten die Forscher für die Zukunft eine Kombination der Peptid-Vakzinierung mit anderen Therapien wie der Depletion durch spezielle monoklonale Antikörper an. Aufgrund geringer Toxizitäten stellt die RHAMM-Peptid-Vakzinierung eine patientenschonende Therapieform dar.

Die Forschungsergebnisse der durch die EKFS geförderten Studie „Peptid-Vakzinierung für Patienten mit CLL“ flossen in mehrere Artikel ein,

die die Antragsteller in hochrangigen Fachzeitschriften publizieren konnten. Ausführlich wurden die Studie und ihre Ergebnisse 2010 in der Zeitschrift *Leukemia* vorgestellt.³¹ Auch fanden die Studienergebnisse Eingang in eine umfassende Publikation zu RHAMM als immuntherapeutischer Zielstruktur bei CLL. Neben den in der Studie erzielten klinischen Befunden, die die zytotoxische Effizienz von RHAMM-spezifischen T-Zellen belegen, basierte der Artikel auf Untersuchungen an insgesamt 72 CLL-Patienten, in deren Rahmen die Expression des RHAMM-Peptids und verschiedener gespleißter, also in ihrer RNA veränderter, RHAMM-Varianten ermittelt und insbesondere hinsichtlich eines Zusammenhangs mit dem jeweiligen Schweregrad der CLL-Erkrankung bzw. den prognostischen Aussichten unterschiedlicher Patientengruppen untersucht worden war, um RHAMM als prognostischen Faktor nutzbar zu machen. Wichtig war hier das Ergebnis, dass die Expression von RHAMM mit anderen Prognosefaktoren der CLL wie der ZAP-70-Expression und dem VH-Mutationsstatus korreliert.³² Ein Artikel in der Zeitschrift *Oncology Reports*, in den ebenfalls Ergebnisse der EKFS-geförderten Studie einfließen, widmete sich der Rolle der regulatorischen T-Lymphozyten bei CLL und deren Einfluss auf immunologische Reaktionen gegen von tumorassoziierten Antigenen abgeleitete Epitope (wie Survivin, Fibromodulin und RHAMM) sowie gegen virale Antigene. Ergebnis des Artikels war, dass regulative T-Zellen einen zentralen Faktor für Immunsuppression bei CLL-Patienten darstellen.³³

31 Giannopoulos K, Dmoszyńska A, Kowal M, Roliński J, Gostick E, Price DA, Greiner J, Rojewski M, Stilgenbauer S, Döhner H, Schmitt M. Peptide vaccination elicits leukemia-associated antigen-specific cytotoxic CD8+ T-cell responses in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2010;24(4):798–805.

32 Giannopoulos K, Mertens D, Bühler A, Barth TFE, Idler I, Möller P, Kröber A, Greiner J, Chocholska S, Dmoszyńska A, Roliński J, Döhner H, Stilgenbauer S, Schmitt M. The candidate immunotherapeutic target, the receptor for hyaluronic acid mediated motility (RHAMM) is associated with proliferation and shows prognostic value in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009;23(3):519–27.

33 Giannopoulos K, Schmitt M, Kowal M, Wlasiuk P, Bojarska-Junak A, Chen J, Roliński J, Dmoszyńska A. Characterization of T regulatory cells in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Oncol Reports* 2008;20(3):677–82.

34 Archiv EKFS: A5/2005.

Tumorbekämpfung mit Immune response modifier und Einzelstrang-RNA

Von August 2006 bis Frühjahr 2008 förderte die EKFS ein Forschungsprojekt zur Tumorummunologie, das Prof. Stefan Endres und Dr. Carole Bourquin an der Abteilung für Klinische Pharmakologie der Medizinischen Klinik Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, durchführten. Spezielles Thema der Arbeiten war die „Immuntherapie mit Toll-like-Rezeptor-7-Liganden und dendritischen Zellen im murinen Kolonkarzinom-Modell“.³⁴

Endres und Bourquin setzten als Liganden – also als Stoff, der an die auf Immunzellen sitzenden Toll-like-Rezeptoren (TLR) bindet und damit idealerweise die Immunantwort beeinflusst – das Immune Response Adjuvans Resiquimod (R-848) ein und konnten erstmals einen signifikanten antitumoralen Effekt nachweisen. Sie verwendeten einen weiteren Liganden: einzelsträngige RNA-Oligonukleotide. Auch hier zeigten sich antitumorale Wirkungen. Die Studie hierzu hat weitreichende Auswirkungen auf die Anwendung von einzelsträngigen RNA-Oligonukleotiden in der biomedizinischen Forschung und den Einsatz in der Klinik. Aufgrund der ausgeprägten immunstimulatorischen Aktivität der RNA-Sequenzen könnten sie nach

Auswahl potenter Sequenzen eine therapeutische Wirksamkeit durch die Stimulation des Immunsystems erreichen und damit zur Immuntherapie von Infektionskrankheiten und Tumoren eingesetzt werden.³⁵ Die Stiftung stellte 173 000 Euro für das Projekt zur Verfügung.

Der Ansatz von Endres und Bourquin gehört in den Bereich der aktiven Immunisierung. Ursprünglich wurden bei der aktiven Immunisierung abgeschwächte oder abgetötete Erreger injiziert, die einen schwachen Krankheitsverlauf und eine Immunreaktion hervorrufen. Das Immunsystem bildet nach einiger Zeit Antikörper gegen die infektiösen Partikel, und es werden Gedächtniszellen gebildet, sodass folgende Immunreaktionen stärker ausfallen. Dann wurde das Feld der aktiven Immunisierung erweitert, indem auch andere Substanzen – neben abgeschwächten oder abgetöteten Erregern – identifiziert werden konnten, die das Immunsystem stimulieren.

Die Idee, dass auch Krebserkrankungen durch aktive Immunisierung behandelt werden können, kam schon in den 1890er Jahren auf. So postulierte Paul Ehrlich die Möglichkeit, spezifische, gegen maligne transformierte Epithelzellen gerichtete Antiseren einzusetzen. Und der Amerikaner William Coley versuchte, Patienten mit inoperablen Sarkomen mit bakteriellen Lysaten zu behandeln. Durch intratumorale Injektion konnte er erstaunliche Erfolge erzielen. Allerdings gerieten seine Ansätze in Vergessenheit, weil andere Ärzte seine Erfolge nicht reproduzieren konnten. Dann rückten Verfahren wie die Strahlentherapie in den Mittelpunkt des Interesses der Tumorthérapeuten.

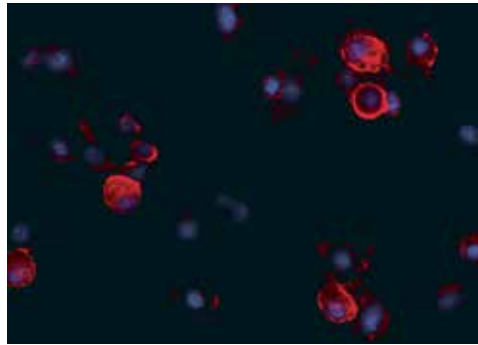
Einige Jahrzehnte später erwachte erneut Interesse an der Immuntherapie maligner Neoplasien, begünstigt durch Untersuchungen zur Antitumor-Wirkung von Bacille Calmette-Guérin (BCG), einem schwach virulenten Stamm von *Mycobacterium bovis*. Aufgrund des klinischen Erfolges konnte sich die intravesikale Applikation von BCG, also Anwendung innerhalb der Harnblase, seit ihrer Einführung 1976 als Standardtherapie früher Tumorstadien des Blasenkarzinoms etablieren.³⁶

Der gezielte Einsatz von dendritischen Zellen stellt eine weitere Methode zur Induktion von Immunantworten dar. Sie wurde auch im Projekt von Endres und Bourquin angewendet. Dendritische Zellen haben die Funktion, als fremdartig erkannte und intrazellulär aufgenommene Strukturen wie z. B. Mikroorganismen und deren Bestandteile als Antigen erkennbar zu machen und zu präsentieren. Durch die Ausschüttung entsprechender Zytokine und die Expression bestimmter Zelloberflächen-Rezeptoren beeinflussen sie T-Zellen und verstärken so die spezifische zelluläre Immunabwehr. Die Möglichkeit, dendritische Zellen in großen Mengen und in relativ kurzer Zeit *in vitro* zu generieren, machen ihre Verwendung als natürliches Adjuvans zu einer interessanten therapeutischen Option. Sie werden daher seit Längerem in klinischen Studien als zelluläres Impfadjuvans gegen Tumoren eingesetzt.

35 2005 hat das Team bestimmte Sequenzen doppel- und einzelsträngiger RNA-Oligonukleotiden als neue TLR7-Liganden beschrieben, siehe dazu: Hornung V, Guenther-Biller M, Bourquin C, Ablasser A, Schlee M, Uematsu S, Noronha A, Manoharan M, Akira S, de Fougerolles A, Endres S, Hartmann G. Sequence-specific potent induction of IFN-alpha by short interfering RNA in plasmacytoid dendritic cells through TLR7. *Nat Med* 2005;11(3):263–70.

36 Völkl A. Immuntherapie von Tumoren: der Toll-like Rezeptor 7-Ligand Resiquimod als Adjuvans einer dendritischen Zellvakzine. München: Internetveröffentlichung LMU München; 2008. Auch zum Folgenden.

Von 2006 bis 2008 förderte die EKFS das Projekt „Immuntherapie mit Toll-like-Rezeptor 7-Liganden und dendritischen Zellen im murinen Kolonkarzinom-Modell“, das Prof. Stefan Endres und Dr. Carole Bourquin an der Abteilung für Klinische Pharmakologie der Medizinischen Klinik Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, durchführten. Nebenstehend eine Aufnahme von den untersuchten dendritischen Zellen.



Ein wichtiger Schritt auf dem Weg zum Verständnis der Wirkung der Vakzine mittels dendritischer Zellen war die Entdeckung von bestimmten Rezeptorfamilien, die Teil des angeborenen Immunsystems sind und mit deren Hilfe mikrobielle Gefahrensignale erkannt werden: die sogenannten Pattern-Recognition-Rezeptoren (PRR). Die PRR haben sich als entwicklungs-geschichtlich frühe Form der Immunabwehr herausgebildet und werden von vielen Zelltypen, insbesondere Antigen-präsentierenden Zellen, exprimiert. Sie erkennen Strukturen von zahlreichen Mikroorganismen, die als Pathogen-associated Molecular Patterns (PAMP) bezeichnet werden. Solche molekularen Erkennungsmuster sind strukturell sehr heterogen, doch haben sie einige typische gemeinsame Eigenschaften. PAMP sind spezifisch für Pathogene und kommen im Wirtsorganismus nicht vor. Die durch das angeborene Immunsystem erkannten Strukturen sind essentiell für den Überlebensvorteil des Pathogens und können daher trotz Selektionsdruck durch den Wirt nicht mutieren. Bei den erkannten Strukturen handelt es sich in der Regel um invariante Strukturen, die von einem breiten Spektrum an pathogenen Keimen geteilt werden.

Sobald eindringende Pathogene erkannt werden, kommt es zu einer schnellen Zytokin-Produktion und Hochregulation von kostimulatorischen Molekülen auf Antigen-präsentierenden dendritischen Zellen, was zur Aktivierung anderer Immunzellen führt. Beispiele für PRR sind etwa Mitglieder der Familie der Lektin-Rezeptoren, der Scavenger-Rezeptoren sowie der Toll-like-Rezeptoren (TLR). Letztere Rezeptorengruppe stand eben im Fokus der Studie von Endres und Bourquin.

Der Name „Toll-like-Rezeptor“ ist von einem Protein bei *Drosophila melanogaster* abgeleitet, über dessen Entdeckung die Forschungsgruppe um die Nobelpreisträgerin Christiane Nüsslein-Volhard so begeistert war, dass sie es „Toll“ nannten. TLRs bestehen aus Proteinen, die Toll ähneln, also „Toll-like“ sind. Seit der Entdeckung des ersten Toll-like-Rezeptors Mitte der 1990er Jahre sind immer mehr Varianten entdeckt worden. TLRs finden sich in allen Wirbeltieren, aber auch in einfacheren Organismen.

Die meisten Spezies verfügen über mehr als zehn verschiedene (bekannte) TLRs.

In jüngerer Vergangenheit wurde zudem eine Substanzklasse entdeckt, die für die Immunabwehr von besonderer Bedeutung ist, weil sie mit den PRR spezifisch in Wechselwirkung tritt: die Immune response modifier. Eines dieser Mittel ist zum Beispiel das als Medikament etablierte Imiquimod. Die Wirkung von Imiquimod besteht darin, dass es eine zellvermittelte Immunantwort verstärkt. Man hat auch eine Antitumorwirkung von Imiquimod in Mäusen beobachtet: eine inhibitorische Wirkung auf das Wachstum von C26-Kolonkarzinomzellen nach oraler Applikation.

Imiquimod entfaltet seine Wirksamkeit, indem es an TLR-7 bindet; es ist ein TLR-7-Ligand. Mit Imiquimod (Aldara®) werden immunstimulatorisch wirkende TLR-7-Liganden bereits seit gut zehn Jahren für Indikationen wie HPV-Infektionen (Humaner Papilloma-Virus), aktinische Keratose (Hautkrankheit) und Basaliom (weißer Hautkrebs) eingesetzt.

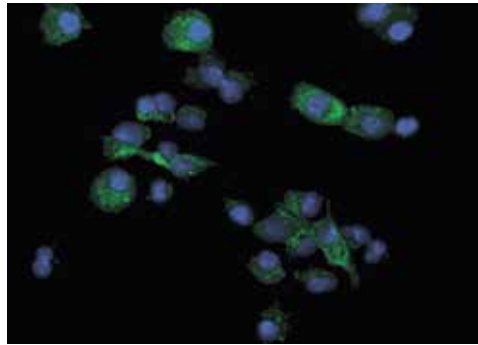
In der beschriebenen Studie wurde, wie anfangs dargestellt, der Immune response modifier Resiquimod (R-848) eingesetzt. Im Vergleich zu Imiquimod ruft er eine 50 bis 100-fach gesteigerte Zytokinantwort hervor. Wie Imiquimod schafft Resiquimod ein besonderes Zytokinmilieu. Darüber hinaus regt Resiquimod B-Lymphozyten zur Antikörperproduktion und Hochregulation von MHC-II-Komplexen, also Proteinen, die für die Immunerkennung, die Gewebeverträglichkeit bei Transplantationen und die immunologische Individualität wichtig sind, an der Zelloberfläche an.

Die Aufklärung des Wirkmechanismus von Imiquimod und Resiquimod gelang 2002. Es konnte gezeigt werden, dass der Effekt der Immune response modifier auf Immunzellen über Toll-like-Rezeptor-7 (TLR-7) vermittelt wird. Im selben Jahr wurde nachgewiesen, dass Resiquimod (R-848) im humanen System gleichzeitig einen Liganden für TLR-8 darstellt. Mit der Substanzklasse der synthetisch hergestellten Immune response modifier wurden somit die ersten bekannten Liganden für TLR-7 (Imiquimod, Resiquimod) und TLR-8 (Resiquimod) identifiziert.

Für Resiquimod lagen bislang keine klinischen Untersuchungen vor. Gerade Resiquimod birgt, so die Einschätzung der Forschergruppe um Prof. Endres, ein hohes Potenzial für die Induktion systemischer Immunantworten gegen Tumoren. Ziel der Arbeiten von Endres und Kollegen war deshalb eine erste tierexperimentelle Untersuchung der Antitumorwirkung des Toll-like-Rezeptor-7/8-Liganden R-848 (Resiquimod) im murinen C26-Kolonkarzinom-Modell.

Zunächst führten Endres und Kollegen eine Dosisfindungsstudie durch, sodann untersuchten sie die Wirkung von R-848 im C26-Kolonkarzinom-Modell nach konservativem Therapieansatz. Es zeigte sich, dass durch Tumorzell-koinkubierte dendritische Zellen (tumorferne Vakzinierung), koinjiziert mit CpG-Oligonukleotiden und mit gleichzeitiger peritumoraler

Die EKFS stellte Prof. Endres und Dr. Bourquin für ihr Projekt 173000 Euro zur Verfügung. Die Abbildung stammt von den Laborarbeiten des Teams und zeigt Resiquimod-behandelte Immunzellen.



CpG-Oligonukleotid-Injektion, Tumoren in Mäusen zur Rückbildung gebracht werden können. CpG-Oligonukleotide sind eine Klasse von einzelsträngigen synthetisch hergestellten DNA-Oligonukleotiden, die einen relativ hohen Anteil an CpG-Motiven enthalten. C steht dabei für das Nukleotid Cytosin, p für Phosphat und das G für das Nukleotid Guanin. Das konventionelle Therapieprotokoll zeigte allerdings keinerlei Wirkung von R-848.

Mehr Wirkung hatte eine intensivierte Therapie. Das Therapieprotokoll wurde dahingehend verändert, dass zur Therapie zunächst die dendritische Zellvakzine plus 20g R-848 tumorfern gegeben wurde und im weiteren Verlauf nach jeweils 4, 6, 24 und 48 Stunden zusätzliche R-848-Gaben peritumoral erfolgten.

Beim intensiven Therapieregime mit wiederholten Nachinjektionen nach der ersten Applikation der Vakzine in Form von dendritischen Zellen zeigte sich, dass sich das Tumorwachstum im Vergleich zur Gabe dendritischer Zellvakzine alleine signifikant verlangsamte. Darüber hinaus gelang es sogar, eine kurzzeitige Regression der Tumoren in der mit R-848 behandelten Gruppe zu erreichen.

Es ließ sich somit erstmals eine signifikante Reduktion des Tumorwachstums durch R-848 nachweisen. Dabei gelang eine Reduktion der mittleren Tumorgößen um 65 Prozent bis Tag 18 gegenüber unbehandelten Kontrolltieren. Außerdem wurde ein etablierter Tumor vorübergehend zur vollständigen Rückbildung gebracht.

In einem weiteren Versuch gingen Endres und Bourquin einen anderen Weg. Als Alternative zu den synthetischen Molekülen Imiquimod und Resiquimod wurde die immunaktivierende Wirkung von einzelsträngigen RNA-Oligonukleotiden als ein natürlicher Toll-like-Rezeptor 7-Ligand als grundlegend neue Möglichkeit der Immunstimulation via Toll-like-Rezeptor 7 evaluiert. Das Ergebnis: Einzelstrang-RNA führte zu Zytokin-Produktion in vitro und in vivo sowie zu einer starken Aktivierung von dendritischen Zellen. Einige Modifizierungen des Oligonukleotids erhöhten sogar noch die Zytokin-Produktion. Die Stimulation von dendritischen Zellen mit RNA-

Oligonukleotiden und die darauffolgende Aktivierung und Produktion von Zytokinen führte zur Aktivierung von B- und T-Zellen.

Weiterhin wurde die immunstimulatorische Wirkung der Einzelstrang-RNA für natürliche Killerzellen gezeigt, die über sezernierte Faktoren von dendritischen Zellen aktiviert werden und sowohl *in vitro* als auch *in vivo* zytotoxisch gegen natürliche-Killerzellen-empfindliche Zielzellen wirken. Die Ergebnisse sprechen für einen potenziellen Einsatz der Einzelstrang-RNA in der Therapie von Tumoren im Menschen, die auf natürliche Killerzellen empfindlich reagieren.

Im Laufe des Projekts konnten drei Dissertationen abgeschlossen werden.³⁷ Weiterhin konnten nach der Publikation der ersten Ergebnisse im Jahr 2007 in der Zeitschrift *Blood*³⁸ weitere Resultate der Arbeit veröffentlicht werden, und zwar 2008 in *Pharmaceutical Research*³⁹, im *European Journal of Pharmacology*⁴⁰ sowie im *Journal of Immunology*⁴¹. Die neuen Erkenntnisse wurden zudem im Rahmen von mehreren Internationalen Kongressen vorgestellt. Die Arbeit über natürliche Killerzellen wurde mit dem Georg Heberer Award prämiert: Der Preis ist mit 25 000 Euro der höchstdotierte Preis für chirurgische Forschung in Deutschland.

In einem Nachfolgeprojekt konnte gezeigt werden, dass die immunsuppressive Funktion regulatorischer T-Zellen durch RNA-Oligonukleotide gehemmt wird. RNA-Oligonukleotide wirken supprimierend auf Immunzellen, die Immunantworten dämpfen und daher das Tumorstadium fördern: die regulatorischen T-Zellen.⁴²

Hochspezifische Neoantigene mikrosatellitenstabiler Karzinome

Von 2006 bis 2009 unterstützte die Else Kröner-Fresenius-Stiftung die Studie „Immuntherapie gastrointestinaler Tumoren. Etablierung neuer Therapieansätze am Beispiel hochspezifischer Neoantigene mikrosatelliteninstabiler Karzinome“ mit einer Summe von rund 233 000 Euro. Über die Förderungsdauer durch die EKFS hinaus war das Projekt insgesamt auf einen Zeitraum von fünf Jahren angelegt.⁴³

Hauptantragsteller und Projektleiter PD Dr. rer. nat. Michael Linnebacher, damals am Institut für Pathologie, Abteilung Molekulare Pathologie der Universität Heidelberg tätig, hat langjährige Erfahrung auf dem Gebiet der Tumorummunologie, insbesondere bei kolorektalen Tumoren. Mit Antragsteller waren Prof. Dr. med. Ernst Klar, Leiter der Abteilung Allgemeine Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der Universität Heidelberg, und der ebenfalls in dieser Abteilung tätige PD Dr. med. Sven Eisold.

Hauptanliegen der beteiligten Forscher war, neue adjuvante – die Chemotherapie oder die operative Entfernung von Tumoren unterstützende – immunologische Therapieformen für maligne Tumorerkrankungen des Magen-Darm-Traktes zu entwickeln. Hierfür wollten die Forscher das immu-

37 Schmidt L. Immunstimulatorische RNA-Oligonukleotide aktivieren T- und NK-Zellen über Toll-like Rezeptor 7. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät; 2010.; Von der Borch P. Immuntherapie von autochthonen gastrointestinalen Tumoren mit dendritischen Zellen und CpG-Oligonukleotiden. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät; 2009.

38 Bourquin C, Schmidt L, Hornung V, Wurzenberger C, Anz D, Sandholzer N, Schreiber S, Voelkl A, Hartmann G, Endres S. Immunostimulatory RNA oligonucleotides trigger an antigen-specific cytotoxic T-cell and IgG2a response. *Blood* 2007;109(7):2953–60.

39 Zwirok K, Bourquin C, Battiany J, Winter G, Endres S, Hartmann G, Coester C. Delivery by cationic gelatin nanoparticles strongly increases the immunostimulatory effects of CpG oligonucleotides. *Pharm Res* 2008;25(3):551–62.

40 Bourquin C, van der Haar ME, Anz D, Sandholzer N, Neumaier I, Endres S, Skerra A, Schwab ME, Linnington C. DNA vaccination efficiently induces antibodies to Nogo-A and does not exacerbate experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Pharmacol* 2008;588(1):99–105.

41 Bourquin C, Anz D, Zwirok K, Lanz A, Fuchs S, Weigel S, Wurzenberger C,

nologische Potenzial Tumor-spezifischer Antigene (TSA) nutzen, das in den bisherigen adjuvanten Therapiekonzepten unberücksichtigt geblieben war.

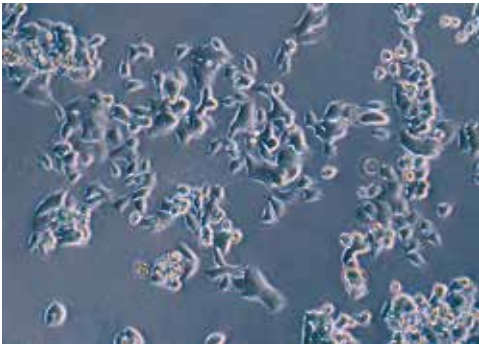
So können TSAs, die auch als Neoantigene bezeichnet werden, ungleich stärkere Tumorabstoßungsreaktionen hervorrufen als Tumor-assoziierte Antigene (TAA), die ebenfalls zur Vakzineherstellung verwendet werden. TSAs entstehen durch Mutationen in den Chromosomen von Tumorzellen und kommen konsequenterweise nur in Tumorzellen vor. Daher werden sie – anders als es bei TAAs der Fall sein kann – vom Immunsystem auch nicht aufgrund antigenspezifischer Hemmmechanismen toleriert, sondern mit hoher Wahrscheinlichkeit und Effizienz als fremd erkannt. Allerdings kommt es bei Tumorpatienten offenbar nicht dauerhaft zu einer wirksamen anti-tumoralen Reaktion. Einer der Gründe hierfür ist die mangelnde Präsentation von TAAs und TSAs. Diese werden den zytotoxischen T-Zellen oftmals nicht in ausreichendem Maße von Antigen-präsentierenden Zellen (APCs) präsentiert, weshalb eine Aktivierung der T-Zellen und Lyse der Tumorzellen ausbleiben. Von den Tumorzellen selbst werden die kostimulatorischen Moleküle und Ädhäsionsmoleküle, die für die Stimulation der T-Zellen notwendig sind, nicht ausreichend exprimiert. An dieser Problematik setzte die Studie von Klar, Linnebacher und Eisold an. Die Antragsteller wollten eine neue wirksame, klinisch umsetzbare Vakzine zur Behandlung von Karzinomen mit sogenannter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) entwickeln.

MSI ist eine genetische Instabilität. Sie kommt bei etwa 15 Prozent aller Darm-, Magen- oder Gebärmuttertumoren vor. Aufgrund eines defizienten DNA-Reparatursystems werden falsche Basen innerhalb von als Mikrosatelliten bezeichneten kurzen repetitiven DNA-Sequenzen eingebaut. In der Folge resultiert daraus zunächst ein sogenannter Mismatch und in kodierenden Bereichen kommt es zu einer Verschiebung des Leserasters (sogenannter Frameshift). Dieser Typ von Mutation kann auf Proteinebene zur Expression von längeren Peptidsequenzen führen, die in gesunden Zellen nicht vorkommen und daher stark immunogen sind.

Bei ihrem Vorhaben konnten die Antragsteller bereits auf Daten und Vorarbeiten zu einem breiten Spektrum von möglichen Antigenen zurückgreifen. So war es auf der Suche nach den Entstehungsursachen von MSI gelungen, zahlreiche MSI-Tumor-spezifische Frameshift-Mutationen zu beschreiben, die aufgrund ihrer spezifischen Immunogenität potenzielle Tumorabstoßungsantigene sind. Auch von den Antragstellern selbst waren in Vorarbeiten verschiedene entsprechende Peptide identifiziert worden.⁴⁴

Um die Hürde einer fehlenden effektiven Antigenpräsentation zu überwinden, wollte man die immunstimulatorischen Eigenschaften von professionellen APCs, in diesem Fall von CD40-aktivierten B-Zellen, nutzen und sie in einer neuen Vakzine mit den multi-antigenen Eigenschaften von genau charakterisierten MSI-Tumorzellen kombinieren. Diese Technik der Fusion

von der Borch P, Golic M, Moder S, Winter G, Coester C, Endres S. Targeting CpG oligonucleotides to the lymph node by nanoparticles elicits efficient antitumoral immunity. *J Immunol* 2008;181(5):2990–8.; Bourquin C, Schmidt L, Hornung V, Wurzenberger C, Anz D, Sandholzer N, Schreiber S, Voelkl A, Hartmann G, Endres S. Immunostimulatory RNA oligonucleotides trigger an antigen-specific cytotoxic T-cell and IgG2a response. *Blood* 2007;109(7):2953–60.
42 Anz D, Koelzer VH, Moder S, Thaler R, Schwerdt T, Lahl K, Sparwasser T, Besch H, Hornung V, Hartmann G, Rothenfusser S, Bourquin C, Endres S. Immunostimulatory RNA blocks suppression by regulatory T cells. *J Immunol* 2010;184(2):939–46.
43 Die folgenden Ausführungen zu Forschungsstand, Projektzielen und -durchführung basieren auf: Archiv EKFS: P23/2006.
44 Linnebacher M, Gebert J, Rudy W, Woerner S, Yuan YP, Bork P, von Knebel DM. Frameshift peptide-derived T-cell epitopes: a source of novel tumor-specific antigens. *Int J Cancer* 2001;93(1): 6–11.



Das Projekt von PD Dr. Linnebacher und Kollegen unterstützte die EKFS mit insgesamt 233000 Euro über einen Zeitraum von drei Jahren. Die Abbildung zeigt eine vom Team etablierte kolorektale Zelllinie.

von APC und Tumorzelle zur Hybridzelle zogen die Antragsteller dem Ansatz einer auf synthetischen Peptiden basierenden Vakzine aus unterschiedlichen Gründen vor: zum ersten aufgrund der weit geringeren Kosten, zum zweiten, da bis dahin nur von sehr wenigen Antigenen gastrointestinaler Tumoren T-Zell-Epitope – von denen die synthetischen Peptide abgeleitet werden – eindeutig identifiziert worden waren.

Hauptziel der Studie war es, die optimalen Bedingungen zu bestimmen, unter denen die gewonnene zelluläre Vakzine die immunogensten Eigenschaften aufweisen würde. Das Forschungsvorhaben setzte sich aus fünf Teilprojekten zusammen. Das erste Teilprojekt bestand in der Herstellung der neuen zellulären Vakzine. Insbesondere sollten die optimalen Parameter für die Fusion verschiedener MSI-Tumorzelllinien mit APCs von MSI-Tumor-erkrankten Patienten bestimmt werden. Dies diente dem Zweck, die Bedingungen der Zellfusionen zu optimieren und das Vorgehen für die zukünftige Vakzineherstellung entsprechend zu standardisieren. Die Antragsteller konnten diese Aufgabe erfolgreich lösen. Es gelang ihnen, wichtige Parameter wie die Konzentration und die Mengenverhältnisse der Zellen zu bestimmen sowie die Abwicklungs- und Messverfahren zu verbessern. Auf dieser Grundlage wurde eine maximale Fusionseffizienz von 31,6 Prozent erreicht. Die Fusionsklone exprimierten Frameshift-Antigene und eine große Anzahl von MHC und kostimulatorischen Molekülen.⁴⁵

In einem zweiten Schritt sollten die immunogenen Eigenschaften dieser zellulären Fusionen analysiert werden. Die gewonnenen Hybridzelllinien wurden mit T-Zellen, die aus dem peripheren Blut von Patienten gewonnen worden waren, unter Zugabe von Zytokinen angeregt und dann mittels etablierter immunologischer Methoden charakterisiert. Es konnten effiziente MSI-spezifische T-Zell-Antworten induziert werden. Der Anteil spezifisch reagierender T-Zellen (CD8⁺-CTL- und CD4⁺-Th-Zellen) wurde qualitativ und quantitativ ermittelt, und abschließend wurde die zytotoxische Aktivität der stimulierten T-Zellen gemessen. Auch dieser Projektteil verlief erfolgreich.

45 Klier U, Maletzki C, Klar E, Linnebacher M. Generation of highly pure fusions of colorectal carcinoma and antigen-presenting cells. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395(4): 365–371.

46 Vgl. hierzu die Abstracts zu folgenden Artikeln: Garbe Y, Klier U, Linnebacher M. Semiallogenic cell fusions of MSI-H tumor cells and CD40-activated B cells efficiently induce MSI-specific T cell immune responses. *BMC Cancer* 2011;11(1):410.; Linnebacher M, Wienck A, Boeck I, Klar E. Identification of an MSI-H tumor-specific cytotoxic T cell epitope generated by the (-1) frame of U79260(FTO). *J Biomed Biotechnol* 2010;841451. Epub 2010 Mar 18.

47 Klier U, Maletzki C, Klar E, Linnebacher M. Generation of highly pure fusions of colorectal carcinoma and antigen-presenting cells. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395(4):365–371.; Linnebacher M, Wienck A, Boeck I, Klar E. Identification of an MSI-H tumor-specific cytotoxic T cell epitope generated by the (-1) frame of U79260(FTO). *J Biomed Biotechnol* 2010;841451. Epub 2010 Mar 18.; Maletzki C, Gock M, Klier U, Klar E, Linnebacher M. Bacteriolytic therapy of experimental pancreatic carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010;16(28):3546–52.;

Linnebacher M, Maletzki C, Ostwald C, Klier U, Krohn M, Klar E, Prall F. Cryopreservation of human colorectal carcinomas prior to xenografting. *BMC Cancer* 2010;10:362.; Garbe Y, Klier U, Linnebacher M. Semiallogenic cell fusions of MSI-H tumor cells and CD40-activated B cells efficiently induce MSI-specific T cell immune responses. *BMC Cancer* 2011;11:410. Vor Kurzem wurde der folgende Artikel beim *British Journal of Cancer* eingereicht: Maletzki C, Grünert U, Stier S, Gock M, Ostwald C, Prall F, Linnebacher M. Establishment, characterization and chemosensitivity of three microsatellite-unstable cell lines from sporadic and inherited primary colorectal carcinomas.

Drittens ging es darum, die im zweiten Teilprojekt mit der stärksten antitumoralen Aktivität getesteten T-Zell-Kulturen noch genauer zu charakterisieren. Sie wurden mit 15 als antigen beschriebenen Frameshift-induzierten Peptiden konfrontiert. Die auf diese Weise induzierten Frameshiftpeptid-spezifischen T-Zell-Reaktivitäten der Fusions-stimulierten T-Zell-Kulturen sollten mittels ELISpot und Zytotoxizitätstests gemessen werden. Klar et al. hofften, auf diese Weise sogenannte immundominante Epitope identifizieren zu können, welche sich aufgrund wiederholt hervorgerufener Reaktivitäten mit hoher Frequenz für eine klinische Anwendung, z. B. eine Peptidvakzinierung, eignen könnten. Tatsächlich gelang dieses Vorhaben, obwohl es im Antrag von den Forschern zunächst als nicht mit Sicherheit einzulösendes, wenn auch „erstrebenswertes Kürziel“ bezeichnet worden war.⁴⁶

Zentrales Ergebnis der Teilprojekte 1 bis 3 war die Erkenntnis, dass die hergestellten hybriden Zellen großes Potenzial für die zelluläre Immuntherapie besitzen, welches es in weiteren präklinischen und klinischen Studien weiterzuverfolgen gilt. Es war den Antragstellern mit ihrem Vorhaben erstmals gelungen, Frameshift-spezifische T-Zell-Antworten ohne den Einsatz synthetischer Peptide zu induzieren.

Die Ergebnisse der Studie von Linnebacher, Klar und Eisold führten zu Publikationen in den hochrangigen Fachjournalen *Langenbecks Archives of Surgery*, *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, *World Journal of Gastroenterology* und *BMC Cancer*, in welchen die Unterstützung der Stiftung stets Erwähnung fand.⁴⁷ Ebenso wurden wichtige Teilergebnisse auf wissenschaftlichen Kongressen wie der CIMT 2008, dem Chirurgischen Forum (in den Jahren 2008, 2009, 2010) sowie dem Rostocker Symposium für Tumormunologie 2010 vorgestellt. Auch hier hoben die Antragsteller die wichtige Förderleistung der EKFS hervor.

Darüber hinaus verstärkten Linnebacher, Klar und Eisold im Laufe der Studie ihre Bemühungen um eine klinische Anwendbarkeit der Ergebnisse noch, wie sie gegenüber der Else Kröner-Fresenius-Stiftung bereits im Zwischenbericht darlegten. Bei der Gewinnung von primärem Tumorgewebe (Stichwort „Tumorbank“), der daraus etablierten permanenten Zelllinien in niedriger Passage sowie der in immundefizienten Mäusen generierten Xenograftmodelle (sogenannte „Tissue Lines“) waren Erfolge zu verzeichnen: Man konnte der weiteren Forschung zum Zeitpunkt des Abschlussberichtes 15 primäre Zelllinien zur Verfügung stellen; auch war es den Forschern gelungen, über 40 Tissue Lines des kolorektalen Karzinoms zu generieren.

Die Produktion von spezifischen gegen Tumore gerichteten T-Zellen

Ein weiteres von der Stiftung gefördertes Projekt, das sich mit tumorimmunologischen Fragestellungen beschäftigte und in den Jahren 2007/2008

abgeschlossen wurde, galt der „Herstellung von Tumor-spezifischen CD8⁺-T-Zellen mithilfe von artifizialen Peptid-MHC-SC exprimierenden APC“. Die Studie wurde von Prof. Dr. Tim Greten durchgeführt.⁴⁸

Bereits 2000 und 2003 hatte Dr. Greten eine Unterstützung von der Stiftung erhalten: für Arbeiten über den Einfluss der Apoptose und Nekrose auf die Immunantwort.⁴⁹

Greten arbeitet seit 1998 in der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Medizinischen Hochschule Hannover, die von Prof. Manns geleitet wird, und konnte hier wichtige Erfolge auf dem Gebiet der Tumorimmunologie erzielen. Er hat im Laufe seiner Arbeit patientenorientierte tumorimmunologische Untersuchungen durchgeführt.

In dem neuen Projekt Gretens sollten spezielle Antigen-präsentierende Zellen (APCs) hergestellt werden, die effizient T-Zellen stimulieren können. Antigen-präsentierende Zellen ermöglichen es, dass in den Organismus eingedrungene Erreger oder veränderte Körperzellen vom Immunsystem erkannt werden, und leiten damit deren Bekämpfung durch eine spezifische Immunantwort ein. Es sind zwar fast alle Körperzellen fähig, Antigene zu präsentieren, doch gibt es sogenannte „professionelle“ Antigen-präsentierende Zellen des Immunsystems. Zu ihnen zählen dendritische Zellen, Monozyten, Makrophagen und B-Lymphozyten.

Die Therapie mit Antigen-spezifischen T-Zellen im Rahmen eines sogenannten adoptiven T-Zell-Transfers hat sich als eine vielversprechende Therapie herauskristallisiert, wie Greten in seinem Antrag betont.⁵⁰ Adoptiver T-Zell-Transfer wird vor allem zur Behandlung von Tumoren und zur Behandlung einzelner Infektionen bei immunsupprimierten Patienten eingesetzt. Bei der adoptiven Immuntherapie werden einem Tumor-Patienten T-Lymphozyten entnommen und in vitro mit Tumorzellen konfrontiert. Die wenigen kompetenten T-Lymphozyten, die spezifisch auf diese Tumorzellen reagieren, werden gezielt vermehrt und dann dem Patienten reinjiziert, damit diese dann eine Immunantwort des Organismus gegen den Tumor auslösen. Adoptiver T-Zell-Transfer mit Antigen-spezifischen T-Zellen wurde zuerst bei Empfängern eines allogenen Knochenmark-Transplantats angewendet, bei denen eine gefürchtete Komplikation die Reaktivierung einer stummen CMV-Infektion nach Organtransplantation war. Diese Reaktivierung konnte mit den T-Zellen unterbunden werden. Keiner der Patienten der realisierten Studie entwickelte nach dem adoptiven Transfer eine Virämie oder das Bild einer CMV-Infektion. Danach wurde adoptiver T-Zell-Transfer auch bei Infektionen mit EBV und HIV, aber auch zur Behandlung von Tumoren wie dem malignen Melanom angewendet.

Eine Reihe verschiedener Protokolle zur Herstellung von T-Zellen in vitro ist bislang etabliert. Drei Ansätze sind zu unterscheiden: Zum einen werden T-Zellen durch eine unspezifische Stimulation angeregt, wodurch

48 Archiv EKFS: A29/2005F.

49 Archiv EKFS: P36/2000 und P16/2003, Der Einfluss der Apoptose auf die Wirkung von Tumorzellvakzinen. 160 000 DM im Jahr 2000 genehmigt, 69 700 Euro 2003 beschlossen.

50 Archiv EKFS: A29/2005F, Antrag Greten v. 20. März 2005.

51 Greten TF, Korangy F, Neumann G, Wedemeyer H, Schlote K, Heller A, Scheffer S, Pardoll DM, Garbe AI, Schneck JP, Manns MP. Peptide-beta2-microglobulin-MHC fusion molecules bind antigen-specific T cells and can be used for multivalent MHC-Ig complexes. *J Immunol Methods* 2002;271(1–2):125–35. Dieses Projekt war nicht von der EKFS unterstützt worden.

es zwar zu einer deutlichen Vermehrung der Zellen kommt, doch kann die Spezifität bzw. die Funktionalität der Zellen dabei verloren gehen. In einem anderen Ansatz werden Antigen-spezifische T-Zellen direkt aus dem Blut eines Fremdspenders isoliert und dann dem Patienten injiziert. Dies wird vor allem bei immunsupprimierten Patienten eingesetzt, denen die zelluläre Immunantwort gegen eine Virusinfektion fehlt. Schließlich werden in einem dritten Verfahren gezielt ausschließlich diejenigen T-Zellen *in vitro* stimuliert und zur Proliferation gebracht, die Antigen-spezifisch sind. Das heißt, der Patient verfügt über die notwendigen T-Zellen. Sie müssen nur noch angeregt und vermehrt werden. Die Stimulation kann durch autologe Zellen erfolgen, wie etwa durch dendritische Zellen, oder eben mithilfe von künstlich hergestellten Antigen-präsentierenden Zellen.

Bislang wurde bei der dritten Variante vor allem mit der gezielten Stimulation und Herstellung von Antigen-spezifischen CD8⁺-T-Zellen durch autologe dendritische Zellen gearbeitet. Allerdings gibt es hierbei einige Probleme. So ist die Methode sehr kosten- und zeitintensiv. Allein die Zytokine, die für die Induktion und Reifung der dendritischen Zellen benötigt werden, kosten für nur einen Patienten mehrere tausend Euro. Außerdem sind oft mehrere Leukaphoresen, also Trennungen von Leukozyten aus dem zirkulierenden Blut, nötig, um die erforderliche Zahl dendritischer Zellen zu erhalten. Zudem muss die Konstitution des Patienten beachtet werden, da der Prozess sehr anstrengend ist. Generell ist es immer fraglich, ob nach Gewinnung der dendritischen Zellen letztlich die Quantität und die Qualität der Zellen ausreichen. Daher ist eine zuverlässige und reproduzierbare Kultivierung der gewünschten T-Zellen an sich kaum möglich. Der Einsatz der Therapieform ist also stark eingeschränkt; es ist häufig nur schwer möglich und teilweise vollkommen unmöglich, ausreichend Antigen-spezifische T-Zellen *in vitro* zu generieren.

Daher ist es eine Forderung an jede In-vitro-Kulturtechnik für die Induktion und Expansion Antigen-spezifischer T-Zellen, dass man, von sehr geringen Vorläufer-Zellzahlen ausgehend, in einer möglichst kurzen Zeitspanne eine möglichst große Zahl hochspezifischer T-Zellen generieren kann. An dieser Stelle bieten artifizielle Antigen-präsentierende Zellen (aAPCs) eine Lösungsmöglichkeit.

Dem Team von Greten war es in Vorarbeiten gelungen, Zellen herzustellen, deren MHC-Komplexe alle das gleiche kovalent gebundene Peptid präsentieren. Mit dieser Eigenschaft können sie als artifizielle Antigen-präsentierende Zellen eingesetzt werden und nur noch solche T-Zellen stimulieren, die für das eine Peptid spezifisch sind.⁵¹

Das Ziel der von der EKFS unterstützten Projektarbeiten bestand darin, zunächst aAPCs für ein CMV- und Influenza-Peptid sowie für verschiedene Tumorantigene (Mage-1, Mart-1, Alpha-Fetoprotein und NY-ESO-1)

herzustellen. Dann sollte untersucht werden, unter welchen Bedingungen die effizienteste T-Zell-Stimulation mit diesen aAPCs gelingt. Sodann mussten der Phänotyp und die Funktion der in vitro hergestellten T-Zellen genau untersucht werden, damit die Zellen möglichst effizient in vivo eingesetzt werden konnten. Schließlich war zur Überprüfung der In-vivo-Funktion der T-Zellen beabsichtigt, die Zellen im Mausmodell zu testen.

Langfristig erhofften sich die Forscher, Erkenntnisse darüber zu erlangen, wie Antigen-spezifische T-Zellen am effizientesten in vitro für die adoptive T-Zell-Therapie generiert werden können. Die Stiftung bewilligte für den vielversprechenden Ansatz von Dr. Greten 80 000 Euro.

Im November 2007 gab das Team von Greten, inzwischen Professor, seinen Bericht ab und konnte in diesem bereits auf eine wichtige Publikation in der renommierten Zeitschrift *Immunology* verweisen. Der Beitrag mit dem Titel „Peptide-beta2-microglobulin-major histocompatibility complex expressing cells are potent antigen-presenting cells that can generate specific T cells“ wurde im Dezember 2006 eingereicht, im Februar 2007 angenommen und im September desselben Jahres veröffentlicht.⁵²

Greten und sein Team stellten zunächst, wie in dem Artikel ausgeführt, die APCs für Influenza M1 her, indem Daudi-Zellen mit einem Plasmid transfiziert wurden, das für die MHC-Influenza-M1-Sequenz kodiert. Die Zellen wurden also durch Einbringen von Fremd-DNA dazu gebracht, das M1-Peptid zu exprimieren. Diese Zellen konnten dann dazu verwendet werden, Influenza-M1-spezifische T-Zell-Linien in vitro zu generieren. Der Nachweis der Peptid-Spezifität erfolgte mittels Pentamer-Färbung und intrazellulärer FACS-Analyse. Die Menge der spezifischen T-Zellen war beachtlich. Es zeigte sich, dass aus 10 ml peripherem Blut bis zu $9,2 \times 10^8$ Antigen-spezifische Zellen generiert werden können. Der nächste Schritt war ebenso erfolgreich: Die hergestellten T-Zellen waren Antigen-spezifisch und ihr Einsatz führte zu einer Peptid-spezifischen Lyse.⁵³

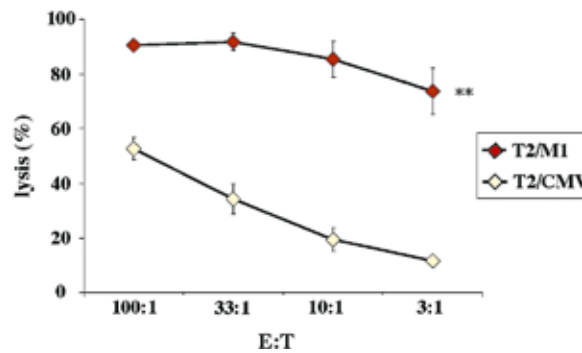
Ein Ausgangspunkt der gesamten Untersuchung war gewesen, dass die Verwendung von dendritischen Zellen als Antigen-präsentierende Zellen gewissen Schwierigkeiten unterliegt. Dendritische Zellen stellten für das Team gleichsam Konkurrenten dar. Deshalb musste ein Vergleich unternommen werden, der zeigen sollte, ob die hergestellten aAPCs bei der Stimulierung von T-Zellen genauso effizient sind wie dendritische Zellen. Ergebnis des Vergleichs: Die aAPCs waren mindestens genauso leistungsfähig.

Von der Arbeit mit dem M1-Peptid ausgehend, wandte sich das Team Greten sodann der Generierung von T-Zellen zu, die spezifisch auf Tumorzellen reagieren sollten. Hierzu wurde zunächst die Tumorzelllinie NW-38-Mel mit einem Plasmid transfiziert, das die Sequenz des Influenza-Proteins exprimiert. Dadurch waren die Tumorzellen mittels M1 gleichsam markiert. Die Funktion der in vitro hergestellten T-Zellen wurde im Mausmodell gegen

52 Obermann S, Petrykowska S, Manns MP, Korangy F, Greten TF. Peptide-beta2-microglobulin-major histocompatibility complex expressing cells are potent antigen-presenting cells that can generate specific T cells. *Immunology* 2007 Sep;122(1):90–7. Der EKFS wird in dem Paper für die Unterstützung gedankt.

53 Ebd., S. 92.

Das Projekt von Prof. Greten trug den Titel „Herstellung von Tumor-spezifischen CD8⁺-T-Zellen mithilfe von artifiziiellen Peptid-MHC-SC exprimierenden APC⁺ und wurde von der EKFS mit 80 000 Euro unterstützt. Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der In-vitro-Untersuchungen: Die hergestellten T-Zellen sind spezifisch und lysieren die Zielzellen.



- 54 Ebd., S. 93.
- 55 Archiv EKFS: A29/2005F.
- 56 Mage-1 und Mart-1 wurden nicht weiter verfolgt, weil sich die Forschergruppe auf Tumore des Verdauungstrakts konzentrierte.
- 57 Prof. Greten arbeitet heute am National Cancer Institute in Bethesda/USA und wandte sich dort anderen Forschungsthemen zu.

die M1-exprimierenden Tumore, also NW-3S-Mel-M1, untersucht. 48 Stunden nach der Injektion von 5×10^5 Tumorzellen pro Maus erfolgte die intravenöse Applikation von in vitro generierten M1-spezifischen T-Zellen und zum Vergleich von unstimulierten T-Zellen.⁵⁴

Die Beobachtung des Tumorwachstums in den Tiergruppen zeigte, dass die Mausgruppe, die eine intravenöse Applikation von naiven Zellen erhalten hatte, ein progressives Wachstum des NW-3S-Mel-M1-Tumors aufwies. Bei der Gruppe, die mit M1-spezifischen T-Zellen behandelt worden war, konnte dagegen eine leichte Regression festgestellt werden. So kam es im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einem um einige Tage verzögerten Auswachsen des Tumors.⁵⁵

Die Forschungsarbeiten konzentrierten sich zunächst auf die Verbindung der NW-3S-Mel-Zelllinie mit M1. Dann wurden von den ursprünglich anvisierten Tumor-spezifischen Antigenen Mage-1, Mart-1, Alpha-Fetoprotein und NY-ESO-1 noch die beiden letztgenannten bearbeitet.⁵⁶ Von den Tumor-spezifischen Antigenen Alpha-Fetoprotein und NY-ESO-1 wurden durch Verbindung mit Daudi-Zellen aAPCs hergestellt. Die Daudi-Zellen stammen von einer Tumorzelllinie, deren Zellen aufgrund eines genetischen Defektes nicht in der Lage sind, funktionelle MHC-Klasse-I-Moleküle zu konstruieren und an ihrer Oberfläche zu präsentieren. Die beiden Antigene sind mit dem Hepatocellular carcinoma (HCC), dem Leberzellkarzinom, assoziiert. Die Ausbeute an spezifischen T-Zellen war bei Alpha-Fetoprotein und NY-ESO-1 zwar nicht so groß wie bei M1 und NW-3S-Mel-M1, aber zumindest konnten T-Zellen generiert werden. Das ist als Teilerfolg zu werten, zumal bei HCC-Erkrankten überhaupt keine Alpha-Fetoprotein- und NY-ESO-1-spezifische CD8⁺-T-Zellen vorkommen.

Generell bewiesen die Arbeiten und Daten von Prof. Greten und Kollegen, dass die generierten aAPCs dazu verwendet werden können, effizient Antigen-spezifische T-Zellen in vitro zu generieren. Damit wurde das erfolgversprechende Gebiet der adoptiven Tumorummuntherapie um wichtige Erkenntnisse erweitert.⁵⁷

Noninvasives Imaging des therapeutischen Erfolgs onkolytischer Viren

Maligne Gliome zählen zu den bösartigsten Tumoren. Angesichts der weitgehenden Chemotherapie- und Strahlenresistenz ist die Entwicklung neuer Therapiestrategien aus dem Bereich der Immun- und Gentherapie von größter Bedeutung. Klinische Studien konnten die im Tierversuch belegte Wirkung des intratumoralen Transfers von Suizidgenen mittels replikationsdefizienter Viren für den Menschen nicht bestätigen. Ein sehr innovativer Ansatz besteht darin, onkolytische Viren als Therapeutikum einzusetzen. Hierfür werden natürlich vorkommende Viren (Wildtyp) gentechnologisch zu sogenannten rekombinanten viralen Vektoren umgebaut, die Tumorzellen lysieren sollen. Mithilfe der Glioblastom-spezifischen Konfiguration der Viren wird versucht, eine Selektivität der Virusreplikation für Tumorzellen und eine Verschonung des Normalgewebes zu erzielen. Erreicht wird diese Selektivität, indem bestimmte Genabschnitte des Virus entfernt werden.

Bei Glioblastoma greift man inzwischen v.a. auf onkolytische Adeno- und Herpes-Simplex-Viren (HSV) zurück. Als sehr effektiv haben sich rekombinante Herpesvektoren erwiesen, die nur replizieren, wenn auch die infizierten Zielzellen selbst proliferieren.⁵⁸

Um die Erfolgsaussichten solcher viraler Vektoren anhand von tierexperimentellen Modellen bewerten zu können, bedarf es der Entwicklung sensitiver Instrumente und Quantifizierungsverfahren. Dieser Aufgabe widmete sich das Forschungsprojekt „Noninvasives Imaging des therapeutischen Erfolgs onkolytischer Viren am Beispiel menschlicher Gliome“, das in den Jahren 2005 bis 2008 von der Else Kröner-Fresenius-Stiftung mit einer Fördersumme von 81 000 Euro unterstützt wurde.⁵⁹

Die Studie wurde im Labor für Molekulare Neuroonkologie der Klinik für Neurochirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg durchgeführt. Antragsteller waren Dr. med. Ariane Söling, Fachärztin für Pädiatrie, PD Dr. med. Nikolai G. Rainov, Facharzt für Neurochirurgie sowie der Direktor der Klinik, Prof. Dr. med. Winfried Burkert. Die Antragsteller verfügten über langjährige Erfahrung in der Konstruktion von Plasmid- und Virusvektoren, insbesondere des Herpes-Simplex-Virus Typ I.

Für das Projekt sollte das Biolumineszenz-Bildgebungsverfahren (Bioluminescence imaging, BLI) verwendet werden. Es stellt ein Verfahren zur nichtinvasiven In-vivo-Darstellung von gegen Krebs gerichteten therapeutischen Strategien dar. Das Verfahren basiert darauf, dass das Reporter-gen Luciferase – meist eine gentechnische veränderte, „humanisierte“ Version der Luciferase des Glühwürmchens *Photinus pyralis* – in das Genom einer Zielzelle oder eines therapeutischen Vektors eingebracht wird. Virale Vektoren werden also mit der Luciferase markiert und anschließend in vivo ins Tumorgewebe appliziert. Das Luciferase-Substrat D-Luciferin kann in die Bauchhöhle oder intravenös injiziert werden. Die Luciferase emittiert da-

- 58 Ganten D, Ruckpaul K, editors. Handbuch der molekularen Medizin. 5. Erkrankungen des Zentralnervensystems. Berlin u.a.: Springer; 1999: 495.
- 59 Archiv EKFS: P35/2004.

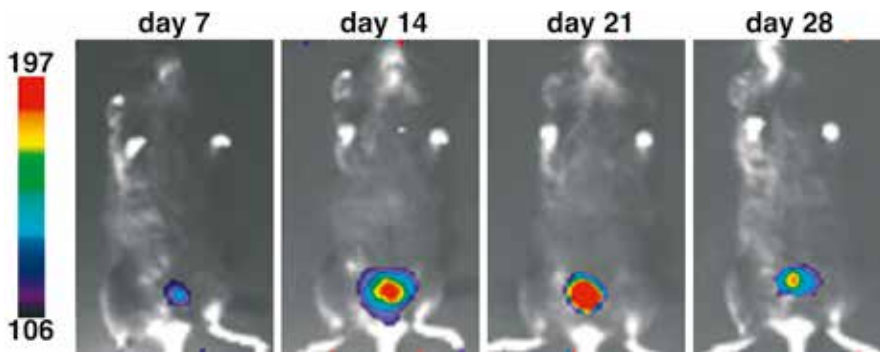
raufhin Licht und die freigesetzten Photonen können mithilfe einer oberhalb des Versuchstieres angebrachten hochempfindlichen, gekühlten Kamera registriert werden. Dabei ist die Lichtemission direkt proportional zur Menge der Luciferase-exprimierenden Zellen. Da die Luciferase gemeinsam mit dem markierten therapeutischen Gen exprimiert wird, stellt die Lichtproduktion ein Maß für die Replikation der markierten Viren und für die Zerstörung der Tumorzellen dar. Anhand der Lumineszenz kann also die Effizienz des jeweiligen gentherapeutischen Verfahrens beurteilt werden.

Gegenüber anderen Quantifizierungs- und Bildgebungsverfahren hat BLI mehrere Vorteile. Während die Standardmethode zur Überprüfung eines therapeutischen Effekts auf der Ex-vivo-Analyse explantierten Tumorgewebes beruht, für die eine Vielzahl von Tieren getötet werden muss, erlaubt das neue Verfahren ein Langzeitmonitoring der viralen Replikation, des Tumorwachstums und der Onkolyse an ein und demselben Tier. Auch gegenüber anderen noninvasiven Bildgebungsverfahren, die in den letzten Jahren Verbreitung gefunden haben, gibt es einige Vorzüge. Um ein weithin etabliertes nichtinvasives Verfahren handelt es sich zum Beispiel bei der Positronen-Emissions-Tomografie (PET), bei der mit radioaktiven Substanzen gearbeitet wird. Das Verfahren ist allerdings kostenintensiver und bedarf weitaus größerer technischer Expertise als BLI. Anders als bei der Bildgebung mithilfe fluoreszierender Proteine (z. B. EGFP) ist bei BLI keine externe Lichtquelle zur Anregung erforderlich, die mit dem Lichtsignal des Reportergens interferieren und so die durchgeführte Messung beeinflussen könnte. Insgesamt ist BLI eines der sensitivsten Bildgebungsverfahren, BLI ist technisch relativ einfach durchzuführen, außerdem schnell und kostengünstig. BLI wurde bereits in mehreren Studien zu unterschiedlichen Krebsarten im Tierversuch erprobt, auch von den Antragstellern.⁶⁰

Grundlegendes Ziel der vorliegenden von der Else Kröner-Fresenius-Stiftung geförderten Studie war es, BLI als ein hochsensitives und nichtinvasives Verfahren zu etablieren, mit dessen Hilfe verbesserte Methoden des Gentransfers und effektivere virale Vektorensysteme entwickelt werden könnten. Die Forscher wollten am Glioblastom-Mausmodell prüfen, ob die Biolumineszenz-Bildgebung ein geeignetes Verfahren zur Evaluation der Wirksamkeit onkolytischer Viren an Glioblastomen darstellt. Der erste Schritt war der Herstellung eines Luciferase-markierten Vektors gewidmet. Zu diesem Zweck wurde das Luciferase-Gen durch homologe Rekombination in den onkolytischen G207-Herpes-Simplex-Virus Typ 1 integriert, der bereits klinisch bei Gliompatienten eingesetzt wird.

In Zellkulturstudien untersuchten Söling et al. den neu gewonnenen HSV-G207Luc funktionell hinsichtlich seiner zytotoxischen Wirkung und Luciferaseaktivität und verglichen seine onkolytische Potenz mit dem ursprünglichen HSV-G207-Vektoren sowie mit einer weiteren onkolytischen HSV-Variante, die in früheren Studien bereits im Gliom-Mausmodell getestet

60 Vgl. hierzu Söling A, Theiß C, Jungmichel S, Rainov NG. A dual function fusion protein of Herpes simplex type 1 thymidine kinase and firefly luciferase for non-invasive in vivo imaging of gene therapy of malignant glioma. *Genet Vaccines Ther* 2004;4:2(1):7.



In Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern der Klinik für Urologie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg ist es der Forschergruppe um Dr. Ariane Söling gelungen, ein erstes syngenes orthotopes Blasenkarzinommodell zu generieren. Die Abbildung zeigt das Biolumineszenz-Imaging einer Kontrollmaus mit unbehandeltem Blasen-tumor an mehreren Tagen nach Implantation.

worden war (rHSVQ1-IE4/5-Luc). Die Lumineszenz des neu getesteten Virus war ungleich größer als die der älteren Variante. Es zeigte sich, dass Replikationsrate bzw. zytotoxische Wirkung und Luciferaseaktivität korrelierten. Damit waren wichtige Grundvoraussetzungen für die Durchführung der folgenden In-vivo-Versuche erfüllt.

Mittels Biolumineszenz-Imaging galt es nun, das Ausmaß und den zeitlichen Verlauf der durch den G207Luc-Virus ausgelösten Onkolyse am Gliom-Nacktmausmodell darzustellen. Zunächst wurden subkutan implantierte, später intracerebral implantierte Glioblastomzellen verwendet, in welche die Luciferase-markierten Herpesviren injiziert wurden. Das Imaging erfolgte nach intravenöser Gabe des Luciferase-Substrats Luciferin. Parallel zur Messung der Lumineszenzsignale wurden die Volumina subkutan implantierter Tumore per Schieblehre bestimmt. Auch im Tierversuch spiegelte die Lichtemission die onkolytische Aktivität des HSV-G207Luc wider. Ein zentrales Ergebnis der Tierversuche war, dass eine kontinuierliche, durch Lichtemission angezeigte Virusreplikation das Wachstum der Tumoren verhinderte: Je kleiner der Tumor am Ende der Studie war, desto länger hatte sich ein Lichtsignal nachweisen lassen. Somit war es Söling et al. gelungen, die Replikationsfähigkeit und tierexperimentelle onkolytische Wirksamkeit des HSV-G207-Virus im Einsatz gegen humane Glioblastomazellen mittels BLI in vivo sichtbar zu machen. Damit war eindrucksvoll belegt, dass die Biolumineszenz-Bildgebung ein geeignetes Verfahren ist, um die therapeutische Effizienz onkolytischer Viren in vivo darzustellen.

In einem weiteren Teilprojekt der Studie gelang es den Forschern in Zusammenarbeit mit Prof. B. Branchini, Connecticut College, durch Mutagenese der Photinus-pyralis-Luciferase eine neuartige Luciferase herzustellen, die nunmehr kein grünes, sondern rotes Licht im langwelligen Bereich emittierte. Die Forschergruppe verglich jene S284T-mutierte Glühwürmchen-Luciferase mit der entsprechenden Wildtyp-Glühwürmchen-Luciferase. Zunächst wurden die Luciferase-Varianten in vitro in humane Gliomzellen transfiziert und die Luciferaseaktivität in den Zelllysaten gemessen. Im nächsten Schritt injizierten die Forscher die Luciferase-Varianten in die Quadrizeps-Muskeln

junger Balb/c-Mäuse. Während die Aktivität des Wildtyps die der mutierten Luciferase in vitro um ein Vierfaches übertraf, war die in vivo mittels BLI registrierte Lichtemission der rotwelligen Mutante ca. dreimal stärker als beim Wildtyp. Das rotwellige Licht wurde im Vergleich signifikant weniger von Gewebe absorbiert. Somit war es Söling et al. in Kooperation mit Prof. Branchini gelungen, eine Luciferase zu generieren, die vor allem in tieferen Gewebeschichten eine noch sensitivere Messung molekularer Prozesse per BLI ermöglicht. Zugleich können zukünftig dank des neuen Reportergens und mithilfe geeigneter Filtersätze, die grüne und rote Lichtsignale getrennt detektierbar machen, in vitro und in vivo mehrere molekulare Prozesse gleichzeitig beobachtet werden. Diese sowohl für die zellbiologische als auch für die tierexperimentelle Forschung wichtigen Ergebnisse der EKFS-geförderten Studie wurden 2008 in der Zeitschrift *Photochemical and Photobiological Sciences* publiziert.⁶¹

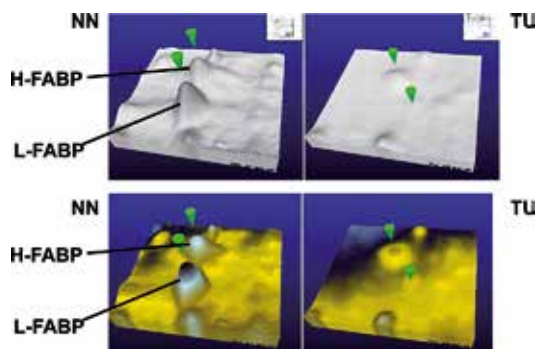
61 Caysa H, Jacob R, Mütter N, Branchini B, Messerle M and Söling A. A Redshifted Codon-Optimized Firefly Luciferase is a Sensitive Reporter for Bioluminescence Imaging. *Photochem Photobiol Sci* 2009;8(1):52–6.

62 Glass M, Soling A, Messerle M. Tumor-specific activity of cellular regulatory elements is down-regulated upon insertion into the herpes simplex virus genome. *J Neurovirol* 2008;14(6):522–35.

63 Jurczok A, Fornara P, Söling A. Bioluminescence imaging to monitor bladder cancer cell adhesion in vivo: a new approach to optimize a syngeneic, orthotopic, murine bladder cancer model. *BJU Int* 2008;101(1):120–4.

Zu einer Publikation im *Journal of Neurovirology* führte eine weitere Teilstudie des Projekts. Hier ging es den Forschern darum, die Zytotoxizität der onkolytischen Viren gezielt durch den Einsatz von Promotoren bzw. Regulatorgenen zu erhöhen. Zu diesem Zweck wurden unterschiedliche HSV-1-Vektoren hergestellt, bei denen dem Reportergen Luciferase jeweils verschiedene Promotoren (humane Telomerase hTERT- und Survivin-Promotoren) sowie der Nestin-Enhancer und der Enhancer des Vascular endothelial growth factor (VEGF-A) vorgeschaltet wurden. Lediglich der Nestin-Enhancer trug zu einer gesteigerten Expression des Virus in den Gliomzellen bei und ist daher für die Herstellung von transkriptionell kontrollierten Virusmutanten geeignet. Die Forscher interessierten sich für den Zusammenhang zwischen Promotoraktivität und RNA- bzw. Proteinexpression des regulierten Gens. Es ergab sich lediglich eine Korrelation von Proteinexpression und Reporteraktivität. Diese Erkenntnis könnte zukünftig dazu beitragen, dass auf Basis immunhistochemischer Untersuchungen von Tumorbiopsieproben für den jeweiligen Patienten jeweils das geeignete onkolytische Virus mit integriertem tumorspezifischem Promotor ausgewählt werden kann.⁶²

Söling et al. brachten die Erkenntnisse, die sie in der Studie „Noninvasives Imaging des therapeutischen Erfolgs onkolytischer Viren am Beispiel menschlicher Gliome“ gewonnen hatten, darüber hinaus in ein urologisches Projekt ein. Im Rahmen einer Zusammenarbeit mit der Klinik für Urologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, deren Ergebnisse im Januar 2008 in der Zeitschrift *BJU International* veröffentlicht wurden, gelang es erstmalig, ein biolumineszentes Blasen-tumormodell zu etablieren, mit dessen Hilfe sich die therapeutische Wirksamkeit antiadhäsiver, Integrin-Rezeptorblockierender Oligopeptide durch BLI demonstrieren ließ. Nachdem sich die murinen MB49 Blasen-tumorzellen in vitro gegenüber dem onkolytischen HSV-G207-Vektoren als resistent erwiesen hatten, wurde auf eine zunächst geplante In-vivo-Austestung verzichtet.⁶³



Dr. Rudolph Lichtenfels und Prof. Dr. Barbara Seliger von der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg beschäftigten sich mit der „Klinische Relevanz von Fettsäure-bindenden Proteinen (FABPs) und der Fettsäuresynthase (FAS) im humanen metastasierenden Nierenzellkarzinom“.

Fettsäure-bindende Proteine und Fettsäuresynthase im Nierenzellkarzinom

2006 begann am Institut für Medizinische Immunologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg das Projekt „Klinische Relevanz von Fettsäure-bindenden Proteinen (FABPs) und der Fettsäuresynthase (FAS) im humanen metastasierenden Nierenzellkarzinom“. Das Projekt, das unter der Leitung von Dr. Rudolf Lichtenfels und Prof. Barbara Seliger, der Direktorin des Instituts, stand, wurde von der EKFS mit in ihr Förderprogramm aufgenommen.⁶⁴ Die Studie war zwar auf eine Laufzeit von sechs Jahren angelegt, beantragt wurde aber eine Förderungsdauer von drei Jahren.

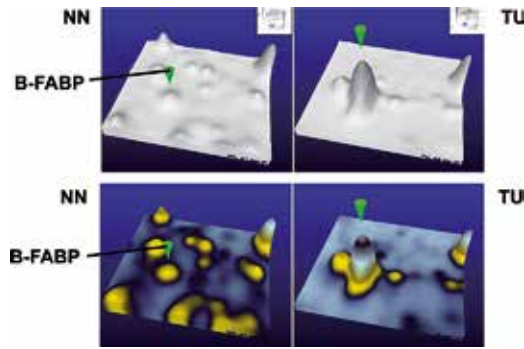
Gegenstand der Studie ist die Untersuchung der Expression von Fettsäure-bindenden Proteinen (Fatty Acid Binding Proteins, kurz FABPs) in humanen metastasierenden Nierenzellkarzinomen. Die FABPs bilden eine große Proteinfamilie mit wichtigen Funktionen im Lipidstoffwechsel, in der Signaltransduktion, der Zellproliferation und -differenzierung. FABPs binden langkettige Fettsäuren, sind für den intrazellulären Transport von bioaktiven Fettsäuren, die Fettsäure-vermittelte Signaltransduktion und dadurch auch für die Regulation der Genexpression verantwortlich. Sie spielen außerdem eine essenzielle Rolle bei der Entwicklung, Progression und Metastasierung epithelialer Tumoren.

Da nur wenige serologische Marker für die Prognose von Nierenzellkarzinomen (Renal Cell Carcinoma, RCC) eingesetzt werden können, erschien besonders interessant, dass in RCC im Vergleich zu normalen Nierenepithelien ein heterogenes Expressionsmuster von Fettsäure-bindenden Proteinen nachgewiesen werden konnte. Die anormale Expression geht häufig mit einer Tumorprogression, einer verstärkten Aggressivität des Tumors sowie einer verminderten Patientenüberlebensrate einher. Dagegen führt die Blockierung von spezifischen FABP-Subtypen zu einer Wachstumsinhibition und Apoptose-Induktion.

Neben der Überexpression von FABPs ist ein weiterer auffälliger Befund, dass auch die Fettsäuresynthase (Fatty Acid Synthase, kurz FAS), das Schlüsselenzym der multikatalytischen Fettsäuresynthase, in soliden Tumo-

⁶⁴ Archiv EKFS: P29/2006. Bewilligt wurden 335 250 Euro. Zum Thema wird hinsichtlich der Alterationen des Metabolismus weitergearbeitet. Bei dem neuen Projekt P58/2007, Charakterisierung von Stammzellen des humanen metastasierenden Nierenzellkarzinoms als neue therapeutische Zielstruktur, 182 400 Euro bewilligt, wurde ein anderes Thema bearbeitet. Gebler A, Zabel O, Seliger B. The Immunomodulatory capacity of mesenchymal stem cells. Trends Mol Med 2012;18(2):128–34.

Die Abbildungen zeigen die heterogene Expression von H- und L-FABP im Nierenzellkarzinom (links) und die heterogene Expression von B-FABP im Nierenzellkarzinom (rechts).



ren überexprimiert ist. Inhibitoren von FAS besitzen eine antitumorale Aktivität, blockieren den Zellzyklus und induzieren Apoptose. Daher kann die Messung von FAS in Tumoren klinisch relevant sein.

Die Arbeitsgruppe von Seliger und Lichtenfels hatte sich bislang neben der Analyse von Immune-escape-Mechanismen in Tumoren unterschiedlicher Histologie mit der Identifizierung neuer diagnostischer, prognostischer und therapeutischer Marker beim RCC befasst und wollte nun zur Kartierung der Expressionsmuster bei der RCC beitragen. Zu diesem Zweck sollten im Rahmen des Projekts in Biopsien, Blut- und Serumproben von Patienten mit RCC die Expressionsspiegel der Proteine bestimmt werden.

2009 legte die Forschergruppe ihren Abschlussbericht vor. Sowohl auf transkriptioneller (RT-PCR) als auch auf proteinchemischer Ebene (immunohistochemische Analysen) konnte ein heterogenes Expressionsmuster der verschiedenen FABP-Familienmitglieder – das sind L-FABP, H-FABP, B-FABP, ILBP – in RCC-Proben (Tumorkläsionen bzw. Zelllinien) im Vergleich zu den Kontrollproben nachgewiesen werden. Mithilfe von Gewebemikroarrays war es möglich, mehr als 60 RCC / Normalnierenepithel-Paare zu analysieren.

Es zeigte sich unter anderem, dass eine L-FABP-Expression in der Normalniere, aber nicht in Tumorkläsionen nachgewiesen werden konnte, während für B-FABP ein inverses Expressionsmuster existierte. H-FABP wurde sowohl in Tumorkläsionen als auch in Nierenepithelien nachgewiesen, wobei die Frequenz unterschiedlich war. ILBP, ein weiteres FABP-Familienmitglied, wurde in 13/19 RCC-Zelllinien heterogen exprimiert, während in 6/19 RCC-Zelllinien keine ILBP-Expression nachweisbar war. Vergleichende Expressionsuntersuchungen von Primärkulturen normaler Nierenepithelien und korrespondierender RCC-Zellen zeigten in 33/36 getesteten Pärchen eine verstärkte ILBP-Expression in Tumoren im Vergleich zu normalen Nierenepithelzellen.

Nachdem nun durch die Forschergruppe die Proteinexpressionsmuster verschiedener FABP-Familienmitglieder in RCC-Kläsionen im Vergleich zum Normalnierenepithel detektiert und quantifiziert waren, sollten die molekularen Mechanismen, die zu der differentiellen Expression der FABPs führen,

aufgeklärt werden. Es zeigte sich, dass die Stabilisierung bzw. der Verlust der Proteinexpression neben genetischen Veränderungen auch durch epigenetische Modifikation und transkriptionelle bzw. posttranskriptionelle Regulation (mRNA-Stabilisierung/-Destabilisierung) hervorgerufen werden kann. Dabei spielen wohl, so legen es die Daten nahe, MicroRNAs, speziell miR-34a und miR-449, eine wesentliche Rolle.

Im Antrag war schon angekündigt worden, dass der Ansatz auch auf andere Tumore angewendet werden sollte, worauf sich das Forscherteam anschließend auch konzentrierte. Die Expressions- und Funktionsanalysen der verschiedenen Mitglieder der FABP-Familie wurden analog zu denen im RCC auf Melanome und Prostatakarzinome ausgeweitet. Dabei wurde ein extrem heterogenes Expressionsmuster der verschiedenen FABP-Subtypen in den Tumorzelllinien unterschiedlichen Ursprungs nachgewiesen, die ausgehend von negativer, niedriger, intermediärer bis hin zu einer sehr starken Expression variierte.

Ein nächster Fragenkomplex galt den Möglichkeiten der Modulation von FABPs und FAS durch exogene Stimuli bzw. pharmakologische Substanzen, auch durch Androgene, Androgeninhibitoren, Östrogen und Fettsäuren. Darüber war bislang wenig bekannt. So wurden unter anderem die Tyrosinkinase-Inhibitoren Sorafenib der Bayer Health GmbH, Sunitinib von der Pfizer GmbH Berlin sowie TKI258 von Novartis Basel verwendet, um deren Effekte auf die Proliferation von RCC- und Melanomzelllinien zu analysieren. Dabei konnten Seliger und Kollegen zeigen, dass Melanom- im Vergleich zu RCC-Zelllinien sensitiver gegenüber diesen Inhibitoren sind. Eine starke, über 50-prozentige Inhibition der Proliferation war bereits mit einer Konzentration von 10 μ M TKI in Melanomzellen nachweisbar, was mit einer verminderten Phosphorylierung von pERK, einem Marker der TKI-Aktivität, assoziiert war. Leider führte die TKI-Behandlung von RCC- und Melanomzellen zu keiner differenziellen FABP-Expression. Dies bedeutet, dass FABP-Subtypen eher nicht durch TKIs beeinflusst werden.

Die Ergebnisse der Forschungen der Gruppe von Seliger speziell zur RCC flossen in eine Veröffentlichung in *Molecular & Cellular Proteomics* ein, in der eine umfassende Übersicht über die Proteine geliefert wird, die bei RCC exprimiert werden. 248 verschiedene Protein-Identitäten wurden definiert.⁶⁵ Es waren vor allem die von Seliger und Lichtenfels gelieferten Daten der Kartierung von FABPs des RCC, die für die Veröffentlichung in dem renommierten Journal herangezogen wurden. Hier wurde das heterogene und einzigartige H-FABP Expressionsmuster in verschiedenen RCC-Subtypen hervorgehoben, das eventuell für eine Klassifikation der Subtypen herangezogen werden könnte. Die klinische Bedeutung von H-FABP in RCC muss allerdings noch überprüft werden.

65 Lichtenfels R, Dressler SP, Zobawa M, Recktenwald CV, Ackermann A, Atkins D, Kersten M, Hesse A, Puttkammer M, Lottspeich F, Seliger B. Systematic comparative protein expression profiling of clear cell renal cell carcinoma: a pilot study based on the separation of tissue specimens by two-dimensional gel electrophoresis. *Mol Cell Proteomics* 2009;8(12):2827–42.

4 — Infektiologie

DIE INFEKTIOLOGIE IST als Wissenschaft der humanmedizinischen Erforschung und Behandlung von Infektionen, die durch Viren, Bakterien und tierische Einzeller (Protozoen) verursacht werden, grundsätzlich interdisziplinär angelegt. Das zeigt sich auch in den Projekten, die die Else Kröner-Fresenius-Stiftung aus diesem Forschungsbereich förderte. In den Jahren 2008 bis 2011 hat die EKFS insgesamt zwölf Forschungsarbeiten zur Infektiologie mit einem Fördervolumen von insgesamt 1,3 Mio. Euro unterstützt. Von diesen Projekten sollen im Folgenden drei Arbeiten vorgestellt werden, die im Berichtszeitraum abgeschlossen wurden.

Die Rolle angeborener Immunität beim Hirnabszess

Der Hirnabszess ist eine lokale Entzündung des Zentralnervensystems (ZNS), die mit einer erregerbedingten Zerstörung des Gewebes einhergeht und bei den betroffenen Menschen häufig zum Tod führt oder ihren Organismus auf lange Zeit schwer belastet. Selbst bei frühzeitiger Diagnose und Therapie sind Letalität und Morbidität von Patienten mit Hirnabszess mit 30 Prozent auch heute noch sehr hoch. Die anatomischen und infektionsimmunologischen Gründe sind bisher nur unzureichend erforscht. So viel ist jedoch bekannt: Die Gehirnabszesse, die mit der Zerstörung von zentralnervösem Gewebe und Eiterbildung einhergehen, sind zum Großteil bakteriell verursacht. Zu den häufigsten Erregern gehören Staphylokokken und Streptokokken. Aufgrund von neuropathologischen Untersuchungen und durch bildgebende Verfahren kann die Ausbildung eines Hirnabszesses präzise nachvollzogen werden: Auf eine erste Entzündungsphase folgt das Absterben von Zellen und die Entwicklung eines Herdes von untergegangenen Hirnzellen, Bakterien und Entzündungszellen (Nekrose). Anschließend bildet sich eine die Nekrose umgebende Kapsel aus, die das umliegende Gewebe vor einer Ausbreitung der Entzündung schützt. Die Kapsel bewirkt andererseits jedoch auch eine geringe Zugänglichkeit des Entzündungsherdes für Medikamente, die über die Blutbahn verabreicht werden, wie z. B. Antibiotika.

Die Therapie eines derartigen Hirnabszesses umfasst deshalb neben der antimikrobiellen Behandlung die Entleerung des eitrigen Zentrums durch Drainage oder die offene Entfernung des Abszesses mitsamt der Kapsel. Da die molekularen Mechanismen der Abszessentwicklung und -auflösung sowie der Begleit- und Folgeschäden im Zentralnervensystem bisher unzureichend untersucht sind, ist noch nicht geklärt, wie das ideale therapeutische Prozedere bei einem Hirnabszess aussehen könnte. Kontrollierte Studien zur Hirnabszesstherapie fehlen bislang.

Diese Sachverhalte aufzuklären, hat sich Dr. med. Werner Stenzel von der Abteilung für Neuropathologie der Universität zu Köln zum Ziel gesetzt. Für sein Forschungsprojekt „Rolle der angeborenen Immunität beim experimentellen murinen *Staphylococcus aureus*-induzierten Hirnabszess“ wurde er von der EKFS über zwei Jahre mit insgesamt 146 412 Euro gefördert.¹

1 Archiv EKFS: P11/2005.

Dr. Stenzel hat in früheren Arbeiten zu diesem Themenbereich bereits ein tierexperimentelles Modell zur molekularimmunologischen Entstehungsgeschichte von Hirnabszessen entwickelt, das er auch bei seinem neuen Forschungsvorhaben zum Einsatz brachte. Bei diesem Projekt interessierten ihn nun zum einen die bisher wenig untersuchten Signalwege, die den typischen Aufbau des spezifischen Hirnabszesses herbeiführen und die Frage, welche Erreger- und Wirtsfaktoren den zeitabhängigen Aufbau des Abszesses, die Beseitigung der Erreger und die Beendigung der Immunantwort steuern. Außerdem setzte Stenzel sich zum Ziel, zu erklären, welche Mechanismen zur Faserbildung und zur Bildung neuer Blutgefäße in der äußeren Abszesszone bei der Kapselbildung führen, denn auch die Rolle der Kapselbildung war bislang nicht geklärt. Es konnte allenfalls postuliert werden, dass sie die Funktion hat, das umgebende gesunde Gewebe vor der Ausbreitung der infektiösen Erreger zu schützen.

Im Fokus der Untersuchung stand die Rolle der Toll-like-Rezeptoren TLR-2 und TLR-4 für den experimentellen *Staphylococcus aureus*-induzierten Hirnabszess. Die beiden Rezeptoren befinden sich auf der Oberfläche von bestimmten Zellen des Immunsystems und sind bei der Abwehr gegen Bakterien von zentraler Bedeutung: Sie erkennen die Bakterien und lösen daraufhin eine Abwehrreaktion des Immunsystems aus. Stenzel interessierte, wie das Immunsystem im Einzelnen aktiviert wird. Vor allem wollte er Erkenntnisse darüber gewinnen, welche Funktion dabei jeweils dem TLR-2 und dem TLR-4 zukommt. Zu diesem Zweck entwickelte er ein Mausmodell des *Staphylococcus aureus*-vermittelten Hirnabszesses. Dabei kamen spezielle Mäusezuchten zum Einsatz, denen entweder der TLR-2 oder der TLR-4 fehlte. Als Kontrollgruppe wurden Wildtyp-Mäuse herangezogen, die von Natur aus sowohl TLR-2 als auch TLR-4 aufweisen. Allen Mäusen wurde der Gehirnabszess mittels in Agarose-Kugeln verkapselter Bakterien der Spezies *Staphylococcus aureus* in die rechte frontale weiße Substanz injiziert, also

2 Stenzel W, Soltek S, Sanchez-Ruiz M, Akira S, Miletic H, Schlüter D, Deckert M. Both TLR2 and TLR4 are required for the effective immune response in Staphylococcus aureus-induced experimental murine brain abscess. *Am J Pathol* 2008;172(1):132–45.

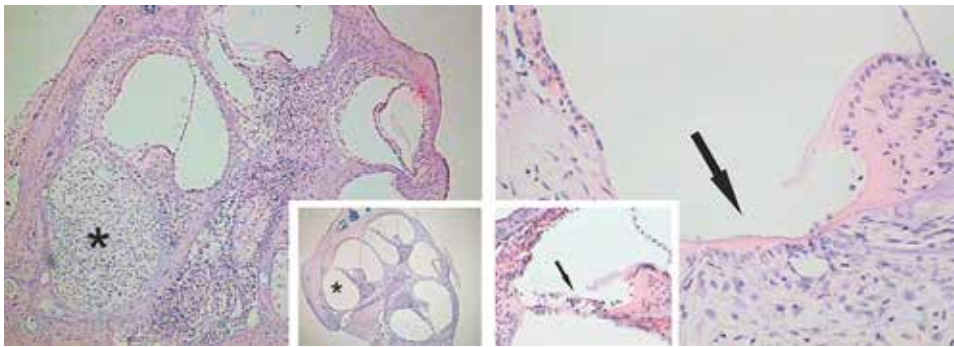
in jenen Teil des Zentralnervensystems, der aus Nervenfaserbahnen besteht. Dadurch kam es zu einer exakt lokalisierten Entzündung.

Es war nun möglich, den Verlauf der Erkrankung über 28 Tage abzubilden, also sowohl während der akuten als auch in der Heilungsphase. Neben den klinischen Parametern, der Messung der Abszessgröße sowie der Bestimmung von Bakterientitern wurden detaillierte Gewebeuntersuchungen bei den verschiedenen Mäusen durchgeführt, um die Entzündungszellinfiltrate genau zu identifizieren. Während der Experimente wurden die Tiere untersucht, um die klinische Krankheitsaktivität an verschiedenen Tagen im Krankheitsverlauf zu bestimmen. Hierbei wurden Bewegungsverhalten, Fress- und Trinkverhalten, Gewicht, Fellbeschaffenheit und neurologische Defizite sowie das Auftreten von epileptischen Anfällen in Anlehnung an eine eigens entwickelte Beurteilungsskala ausgewertet.

Als Ergebnis, das in der renommierten Fachzeitschrift *American Journal of Pathology* veröffentlicht wurde², konnte Dr. Stenzel festhalten, dass 87 Prozent der TLR-2-defizienten Mäuse und 43 Prozent der TLR-4-defizienten Mäuse starben, während alle Wildtyp-Mäuse gesundeten. Bei TLR-2-defizienten Mäusen war die Eliminierung der Bakterien im Vergleich zu TLR-4-defizienten Mäusen und Wildtyp-Mäusen deutlich verlangsamt – ein klarer Hinweis auf die Bedeutung des TLR-2 für das Auslösen der Immunantwort. Die Rekrutierung von Granulozyten und Makrophagen – Zellen des Immunsystems – zum Zentralnervensystem wie auch die Entzündungsabwehr war in den TLR-2-defizienten Mäusen hoch reguliert. Während die Entzündung im Zentralnervensystem der TLR-2-defizienten Mäuse aber auch der TLR-4-defizienten Mäuse bestehen blieb, wurde sie bei den Wildtyp-Mäusen wesentlich effektiver beendet. Alles in allem zeigten die erhobenen Daten, dass die Immunantwort auf den experimentell induzierten Staphylococcus aureus-Hirnabszess wesentlich auf der Erkennung von Staphylococcus aureus durch TLR-2 basiert, aber für eine optimale intrazerebrale Immunantwort auch TLR-4 erforderlich ist. Insofern konnte ein wesentlicher Beitrag zur Klärung der Prozesse der Immunantwort auf den Hirnabszess geleistet werden.

Therapie-relevante Immunpathogenese des Hörschadens nach Pneumokokkenmeningitis

Der thematische Schwerpunkt eines weiteren Projekts, das von der EKFS im Bereich der Infektiologie gefördert wurde, liegt auf der Charakterisierung der Entstehung von Hörschäden bei bakteriellen Hirnhautentzündungen. Hörschädigungen zählen zu den häufigsten Langzeitkomplikationen dieser gefährlichen Infektionskrankheiten. So ist etwa ein Viertel bis ein Drittel der Überlebenden mit Pneumokokkenmeningitis stark gehörgeschädigt oder gehörlos. Die Folgen für die Betroffenen – vor allem Kinder und Jugendliche – sind schwerwiegend, da die Beeinträchtigung des Hörens zu Einschränkungen



kungen in Schule, Beruf und im sozialen Umfeld führt. Daher ist die Entwicklung neuer Therapiestrategien zur Bekämpfung des Hörschadens dringend erforderlich.

3 Archiv EKFS: P25/2006.

Diesem Themenkomplex widmete sich Dr. Matthias Klein, Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Sein Forschungsprojekt „Meningitis-assoziiertes Hörschaden: Therapie-relevante Immunpathogenese“ förderte die EKFS für ein Jahr mit 63 000 Euro.³

Dr. Klein entwickelte seinen Forschungsansatz auf Grundlage der wenigen Erkenntnisse, die es bis dato zur Entwicklung des Hörschadens nach bakterieller Meningitis gab. Der Grund für den Hörschaden schien demnach in einer eitrigen Entzündung der Cochlea im Innenohr zu liegen – einer eitrigen Labyrinthitis, die sich in der Akutphase einer bakteriellen Meningitis entwickelt. Dies konnte in einigen wenigen Studien an Felsenbeinen von Patienten gezeigt werden, die an einer bakteriellen Meningitis verstarben. In der bis dahin umfangreichsten Studie wurden Felsenbeine, also jene Teile der Schläfenbeine, die das Innenohr enthalten, von 41 an bakterieller Meningitis verstorbenen Patienten untersucht. In 49 Prozent der Fälle wurde in den Felsenbeinen eine granulozytäre Labyrinthitis nachgewiesen. Im weiteren Verlauf entwickelt sich aus der eitrigen Labyrinthitis über mehrere Monate bis Jahre eine sogenannte Labyrinthitis ossificans, eine massive Verknöcherung des Innenohrs.

Aufgrund der stark begrenzten Verfügbarkeit von humanem Untersuchungsmaterial und der Schwierigkeit, bei den meist schwer kranken Patienten genaue Untersuchungen des Innenohrs durchzuführen, sind Studien in Tiermodellen erforderlich, um das Verständnis der Pathophysiologie des Meningitis-assoziierten Hörschadens zu verbessern. Dementsprechend entwickelte Dr. Klein ein Tiermodell, das zunächst der Aufklärung der Vorgänge dienen sollte, die zur eitrigen Labyrinthitis führen. Im Fokus stand hier die Frage, wie die Bakterien, die die Labyrinthitis auslösen, durch das Immunsystem erkannt werden und wie dann die autodestructive Entzündungsreaktion entsteht.

Die Abbildungen zeigen ein typisches histologisches Bild einer Cochlea zwei Wochen nach Pneumokokkenmeningitis. Es findet sich eine beginnende Verknöcherung (Labyrinthitis ossificans), zudem zeigt sich eine Beschädigung der Haarzellen, die unter physiologischen Bedingungen den akustischen Reiz aufnehmen (Pfeil). Auf den Bildeinschüben finden sich Abbildungen einer gesunden Cochlea.

4 Klein M, Schmidt C, Kastenbauer S, Paul R, Kirschning CJ, Wagner H, Popp B, Pfister HW, Koedel U. MyD88-dependent immune response contributes to hearing loss in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 2007;195(8):1189–93.

5 Klein M, Obermaier B, Angele B, Pfister HW, Wagner H, Koedel U, Kirschning CJ. Innate immunity to pneumococcal infection of the central nervous system depends on toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4. *J Infect Dis* 2008;198(7):1028–36.

Dr. Klein etablierte dafür ein Mausmodell des Meningitis-assoziierten Hörschadens, das eine elektrophysiologische Messung des Hörvermögens beinhaltet. Im Mausmodell fanden sich alle charakteristischen Merkmale des Meningitis-assoziierten Hörschadens; es kam zu einem Hörschaden, der insbesondere die hohen Frequenzen betraf. Als morphologisches Korrelat fand sich eine eitrige Labyrinthitis in der Akutphase der Erkrankung, die nach antibiotischer Therapie von einer beginnenden Labyrinthitis ossificans abgelöst wurde. Zwei Wochen nach Infektion war zudem ein Neuronenverlust im Ganglion spirale zu erkennen.

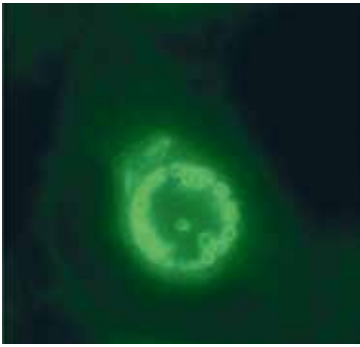
Für weitere pathophysiologische Untersuchungen wurden in diesem Forschungsbereich erstmals genetisch veränderte Tiere eingesetzt. In-vitro-Befunde hatten darauf hingedeutet, dass Pneumokokken durch Toll-like-Rezeptoren (TLR), also bestimmte Oberflächenstrukturen auf Zellen des Immunsystems, erkannt werden können, insbesondere durch TLR-2 und TLR-4. Fast alle TLR benötigen für eine erfolgreiche Signalübertragung, durch die eine Immunreaktion ausgelöst wird, das intrazelluläre Adaptermolekül MyD88. Aus diesem Grund entschloss sich Dr. Klein dazu, Hörschaden und cochleären Schaden zwischen infizierten MyD88-defizienten Mäusen und infizierten Wildtyp-Mäusen zu vergleichen.

Im Gegensatz zu infizierten Wildtyp-Mäusen zeigten sich bei infizierten MyD88-defizienten Mäusen eine erheblich schwächere Hörschädigung und eine geringere Entzündung der Cochlea. Die Versuchsergebnisse legten somit eine entzündungsfördernde Rolle von MyD88 vermittelten Signalen zu Beginn der Entzündungsreaktion einer Pneumokokkenmeningitis-assoziierten Labyrinthitis nahe.⁴ In weiteren Untersuchungen mit TLR-2,4-doppeldefizienten und TLR-2,4,9-tripeldefizienten Mäusen konnte Dr. Klein gemeinsam mit Prof. Dr. Koedel und ihren Mitarbeitern nachweisen, dass die angeborene Immunität gegen Pneumokokkeninfektion des Zentralnervensystems unter anderem auf den TLR-2 und den TLR-4 beruht.

Zusammengefasst zeigten die Untersuchungen, dass die Entzündungsreaktion bei Pneumokokkenmeningitis unter anderem über TLR-2 und TLR-4 aktiviert wird. Dies betrifft nicht nur die zerebrale, sondern auch die cochleäre Entzündungsreaktion. Eine pharmakologische Inhibition der Entzündungsreaktion könnte eine vielversprechende Therapieoption zur Reduktion des Pneumokokkenmeningitis-assoziierten Hörschadens sein. Die Ergebnisse der Untersuchung konnte Dr. Klein mit seinen Kollegen im *Journal of Infectious Diseases* veröffentlichen.⁵

Zur Pathophysiologie von Chlamydieninfektionen

Prof. Dr. Georg Häcker vom Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der Technischen Universität München befasste sich in einem Forschungsprojekt, das die EKFS über anderthalb Jahre mit insgesamt



Ceramid ist grün fluoreszent dargestellt. Ceramid wird in diesem Experiment zunächst in den Golgi-Apparat transportiert. Von dort wird zumindest z. T. CPAF-abhängig das Ceramid in den Einschluss transportiert und in die Chlamydien eingebaut. Die runden, grünen Objekte sind einzelne Chlamydien (Retikularkörperchen; grün ist wiederum aufgenommenes Ceramid).

6 Archiv EKFS: P55/2006.

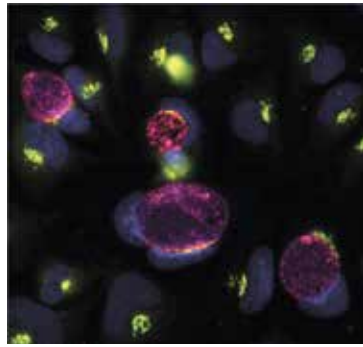
97 600 Euro förderte, mit der „Bedeutung des bakteriellen Pathogenitätsfaktors CPAF für die Infektion menschlicher Zellen mit Chlamydia trachomatis“.⁶

Chlamydien sind Bakterien, die sich nur innerhalb von Zellen vermehren können, und beim Menschen vor allem Zellen des Epithels, zum Teil auch Makrophagen, infizieren. Klinisch sind insbesondere die beiden Spezies *Chlamydia pneumoniae* und *Chlamydia trachomatis* von Bedeutung. *Chlamydia pneumoniae* ist ein häufiger Erreger von Atemwegsinfektionen und trägt möglicherweise zur Entstehung von Atherosklerose bei. *Chlamydia trachomatis* ist der häufigste bakterielle Erreger von Geschlechtskrankheiten in Europa und den USA. Weltweit kommt es jährlich zu etwa 90 Millionen Neuinfektionen sexuell übertragener Chlamydieninfektionen. Die Folgen der Chlamydieninfektionen sind zum Teil schwerwiegend: Allein in Deutschland wird die Zahl der Frauen, die aufgrund einer chronischen Infektion durch *Chlamydia trachomatis* ungewollt kinderlos bleiben, auf 100 000 geschätzt. Etwa sechs Millionen Menschen weltweit sind zudem infolge von Augeninfektionen durch *Chlamydia trachomatis* erblindet.

Trotz der großen Bedeutung von Chlamydieninfektionen sind viele Aspekte ihrer Pathophysiologie bislang ungeklärt. Grund dafür ist zum einen, dass Chlamydien nicht isoliert, sondern nur zusammen mit der Wirtszelle untersucht werden können, und zum anderen, dass es bislang keine Methode gibt, um Chlamydien genetisch zu modifizieren. Immerhin können Chlamydieninfektionen antibiotisch therapiert werden. Chronisch persistente Infektionen stellen allerdings ein großes Problem dar, weil sie vermutlich einer antibiotischen Therapie nicht zugänglich sind.

Einen ersten Erfolg in der Aufklärung der Pathogenese von Chlamydieninfektionen hatte Prof. Häcker bereits in einem früheren von der EKFS geförderten Projekt verzeichnet. Ihm war es gelungen, die bakterielle Protease CPAF als einen zentralen Pathogenitätsfaktor der akuten Infektion durch *Chlamydia trachomatis* auszumachen. CPAF wird im Verlauf der Infektion von den Bakterien synthetisiert und in das Zytoplasma, also das Grundplasma,

Chlamydien induzieren durch CPAF eine „Fragmentierung“ des Golgi-Apparats. Der Golgi-Apparat ist durch Expression eines fluoreszenten Proteins gelb dargestellt, der Kern der Wirtszelle ist blau (DNA-Färbung), die Chlamydien sind rot markiert. In nicht infizierten Zellen sieht der Golgi deutlich anders aus als in infizierten.



in die menschliche Wirtszelle eingeschleust, wo es durch Spaltung zellulärer Proteinsubstrate in unterschiedlicher Weise auf Zellaktivierung, Zelldeaktivierung und Zellstruktur Einfluss nimmt und letztlich zum Tod der Zelle führt. Auf diesen Erkenntnissen aufbauend ging es Prof. Häcker nun darum, die Rolle von CPAF während der persistenten Infektion sowie für die Entstehung einer anti-chlamydialen Immunantwort aufzuklären. Sein Ziel war es zudem, CPAF spezifisch zu blockieren, um so einen neuen therapeutischen Zugang zur Behandlung von Chlamydieninfektionen zu finden.

Das von ihm entworfene Arbeitsprogramm bestand folglich aus drei Teilen: aus der Analyse von CPAF während der persistenten Infektion, aus den Analysen der Substratspezifität von CPAF und von Blockierungsexperimenten sowie aus Untersuchungen zur Rolle von CPAF-induziertem Zelltod für eine Immunantwort.

Prof. Häcker bediente sich hierfür verschiedener Experimentalmodelle. Um chronische Chlamydieninfektionen *in vitro* nachzustellen, können verschiedene Agenzien eingesetzt werden, die entweder die Immunreaktion im Menschen oder den Einfluss von Antibiotika simulieren. Prof. Häcker und sein Team verwendeten insbesondere Penicillin und konnten zeigen, dass auch unter Penicillin-induzierter Persistenz CPAF aktiv und notwendig ist, um die Infektion zu unterhalten. CPAF könnte also auch bezüglich der Persistenz im Menschen ein lohnendes Angriffsziel sein.

Vor Prof. Häckers Forschung war es zunächst nicht möglich gewesen, die Rolle von CPAF in menschlichen Zellen isoliert zu untersuchen, sondern nur während einer Chlamydieninfektion. Ihm und seinem Team ist es gelungen, CPAF autokatalytisch zu aktivieren und dadurch die relativ komplizierte Aktivierung von CPAF während der Infektion in Zellkultur nachzubauen. CPAF konnte also in uninfizierten Zellen aktiviert werden, was zu starken morphologischen Veränderungen in der Zelle und schließlich zum Zelltod führen kann. Durch Expression und Aktivierung von CPAF in menschlichen Zellen konnten in biochemischen und ultrastrukturellen Analysen eine Reihe von zellbiologischen Vorgängen beobachtet werden, die wahrscheinlich wesentlich zur

Pathologie und möglicherweise zur intrazellulären Vermehrung der Bakterien beitragen, darunter massive Änderungen am Zytoskelett und der Struktur der Zelle sowie nicht-programmierter Zelltod. Nach Häckers Erkenntnissen ahmt aktives CPAF offenbar in uninfizierten menschlichen Zellen die Merkmale einer Chlamydieninfektion nach, wobei CPAF als einer der Hauptfaktoren chlamydialer Pathogenität, Chlamydia-assoziiierter Zellschädigung und Entzündung gelten kann. CPAF ist daher als ein zentraler Virulenzfaktor der Chlamydieninfektion anzusehen und stellt somit eine attraktive Zielstruktur für eine therapeutische Intervention dar. Neuere Untersuchungen des Teams um Prof. Häcker weisen darauf hin, dass Chlamydien sich nur dann in menschlichen Zellen vermehren können, wenn CPAF aktiv ist.⁷

Obwohl akute Chlamydieninfektionen antibiotisch gut therapierbar sind, könnte – so erklärte Prof. Häcker im Rahmen der Veröffentlichung seiner Ergebnisse im *Journal of Cell Biology*⁸ – die Inhibition von CPAF ein Weg sein, um bei den bislang noch problematischen chronisch persistenten Infektionen Chlamydien aus Zellen zu entfernen. In Zeiten problematisch zunehmender Antibiotikaresistenz ist es weiterhin wichtig, spezifische Antibiotika einzusetzen, die nicht-pathogene Bakterien möglichst nicht angreifen. Der gezielte Angriff auf CPAF könnte hier eine solche Strategie sein.

- ⁷ Christian JG, Heymann J, Paschen SA, Vier J, Schauenburg L, Rupp J, Meyer TF, Häcker G, Heuer D. Targeting of a chlamydial protease impedes intracellular bacterial growth. *PLoS Pathog* 2011;7(9):e1002283.
- ⁸ Paschen SA, Christian JG, Vier J, Schmidt F, Walch A, Ojcius DM, Häcker G. Cytotoxicity of Chlamydia is largely reproduced by expression of a single chlamydial protease. *J Cell Biol* 2008;182(1):117–27.

5 — Das Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin

DIE STIFTERIN ELSE KRÖNER hat der Ernährungsmedizin große Bedeutung beigemessen. Hans Kröner hat daher nach ihrem Tod darauf hingewirkt, dass sich die Stiftung entsprechender Themen annimmt. In dieser Tradition stellt die Ernährungsmedizin auch heute ein wichtiges Fördergebiet der EKFS dar. Ziel des Arbeitsgebietes ist es, die Physiologie und Pathophysiologie der menschlichen Ernährung zu erforschen und die dabei gewonnenen Erkenntnisse für die Prävention und Heilung von Krankheiten nutzbar zu machen. Nachdem die Stiftung zunächst zahlreiche Einzelstudien zur Ernährungsmedizin gefördert hatte, wurde das Forschungsgebiet 2001 zu einem Kernbereich der Stiftungsarbeit erhoben.

Schon im Vorjahr war die Entscheidung gefallen, dass die EKFS mit einer Stiftung im zweistelligen DM-Millionenbereich bei der Gründung eines in Deutschland bis dahin einmaligen Kompetenzzentrums für klinische Ernährung und Stoffwechselerkrankungen Geburtshilfe leisten wollte. Das daraufhin gegründete Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin (EKFZ) hat sich seitdem in Forschung und Lehre in der deutschen Forschungslandschaft gut positioniert. Im Berichtszeitraum 2008 bis 2010 gelang es den Mitarbeitern der Einrichtung Veröffentlichungen in so renommierten Zeitschriften wie dem *American Journal of Clinical Nutrition*, *Science* oder *Cell Metabolism* zu platzieren.

Ganz unabhängig vom EKFZ wurden in den Jahren 2008 bis 2010 mit Unterstützung der EKFS rund 20 ernährungsmedizinische Projekte abgeschlossen. Diese machen ca. 11 Prozent der insgesamt in diesem Zeitraum realisierten EKFS-Förderprojekte aus.

Der Aufbau des EKFZ in den Jahren 2001 bis 2008

Gemeinsam mit der Technischen Universität München gründete die Else Kröner-Fresenius-Stiftung im November 2000 das Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin (EKFZ). Die Einrichtung entstand

damals im Rahmen eines umfangreichen Erneuerungsprogramms der Technischen Universität München (TUM). Die TUM führte zahlreiche Fachgebiete der sogenannten *Life and Food Sciences* in dem interdisziplinären „Wissenschaftszentrum für Ernährung, Landnutzung und Umwelt“ in Weihenstephan bei Freising zusammen. Mit dieser Einrichtung, kurz WZW genannt, sollte – gemäß der gemeinsamen Planung von Universität und Freistaat Bayern – ein neuartiges Zentrum für Ernährungswissenschaft und Biomedizin geschaffen werden und, auf der Grundlage des Papiers „Ernährungswissenschaften 2000“, eine moderne, medizinisch und lebensmittelwissenschaftlich orientierte Ernährungswissenschaft entstehen. Einen besonderen Schwerpunkt wollte man mit dem Fachgebiet Ernährungsmedizin setzen.¹

Zu diesem Zweck war vorgesehen, einen Lehrstuhl für klinische Ernährungsmedizin und mehrere flankierende Professuren einzurichten und diese in den neuartigen interdisziplinären Zusammenschluss am WZW zu integrieren. Für die ernährungsmedizinische Forschung sollte zum einen ein moderner Institutsneubau mit weitläufigen Laborflächen am Standort Weihenstephan errichtet werden. Zum anderen wollte man eine eigene klinische Abteilung für Ernährungsmedizin am Klinikum rechts der Isar aufbauen und sie eng an das WZW anbinden; sie sollte zugleich als Fortbildungs- und Beratungszentrum für Mediziner und Patienten fungieren. In den dort einzurichtenden Laboren sollten klinische Studien durchgeführt werden.

Vorgesehen war zudem, die verschiedenen neu etablierten Bereiche in einem Kompetenzzentrum für Ernährungsmedizin zusammenzufassen, das auf der engen Kooperation zwischen den Ernährungswissenschaftlern einerseits und der Medizinischen Fakultät der TU München andererseits gründete. Ziel war es, die ernährungsmedizinische Expertise in Forschung, Lehre und klinischer Praxis zu bündeln.

Eine moderne Ernährungsmedizin, in deren Zentrum die Erforschung der Zusammenhänge zwischen Erkrankung und Fehlernährung sowie die Entwicklung entsprechender ernährungstherapeutischer Konzepte steht, müsse – so die Auffassung der Initiatoren – stark auf molekularbiologischen Grundlagen aufbauen und diese zugleich erforschen.

Zeitgleich mit den an der TUM getroffenen Überlegungen, doch zunächst ganz von diesen unabhängig, erkannte Hans Kröner das Potenzial und den wissenschaftlichen Handlungsbedarf auf dem Gebiet der Ernährungsmedizin. Bald fanden Stiftung und Verantwortliche des WZW an der TUM zur Realisierung des gemeinsamen Interesses zusammen.

Aus den folgenden Gesprächen resultierte ein Antrag auf Kostenübernahme für den Aufbau eines Ernährungszentrums, den Prof. Wolfgang A. Herrmann, Präsident der TU München, an die Else Kröner-Fresenius-Stiftung stellte. Im November 2000 wurde das Projekt in den Gremien der EKFS eingehend diskutiert.²

1 Archiv EKFS: P52/2000, Technische Universität München; editor. Konzept „Ernährungswissenschaften 2000“. Erneuerung der Ernährungswissenschaft in der Technischen Universität München. 1. März 2000. Typoscript; Pressemitteilung der TU München v. 12. Juni 2000: Brückenschlag zwischen Ernährungswissenschaft und Medizin. TUM errichtet Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin, in: <http://portal.mytum.de/pressestelle/pressemitteilungen/news-42> (15. April 2012).

2 Archiv EKFS: P52/2000, Protokoll der Besprechung der Testamentsvollstrecker, 9. April 2002.

2005 wurde das neue Gebäude des Ernährungszentrums in Weihenstephan eingeweiht. Die EKFS finanzierte Sach- und Raumausstattung sowie Personalstellen.



³ Archiv EKFS: P52/2000.

⁴ Süddeutsche Zeitung Nr. 282, 7. Dezember 2000, S. L4.

⁵ Archiv EKFS: P52/2000, Schreiben v. Hans Kröner an den Dekan der Fakultät Medizin der TU München Prof. Dr. H. Wagner, 7. April 2002.

Bevor die Entscheidungsträger in der EKFS einen Beschluss zugunsten des ernährungsmedizinischen Zentrums fassten, wollten sie allerdings sicher gestellt wissen, dass dieses nach einer fünfjährigen Phase der Anschubfinanzierung im Erfolgsfall auch ohne Stiftungsgelder weiter solide finanziert sein würde. Nachdem diese Voraussetzung erfüllt war, beschloss der EKFS-Verwaltungsrat, der TU München einen Betrag von insgesamt 23,36 Mio. DM, also rund 11 Mio. Euro, zur Verfügung zu stellen. Dies war die bis dahin größte Einzelförderung der Else Kröner-Fresenius-Stiftung. Als Förderzeitraum war zunächst Januar 2001 bis Januar 2006 geplant.³

Zwar ist das Fach Ernährungsmedizin seit den 1960er Jahren an mehreren deutschen Universitäten präsent, doch war es an den Hochschulen generell lange Zeit unterrepräsentiert und erfuhr weder in der Fachwelt noch im öffentlichen Diskurs besondere Beachtung.⁴ Darunter litt auch die wissenschaftliche Qualität. Aus Sicht der Stiftung war „eine im Ansatz moderne und komplexe Ernährungsmedizin in Deutschland bislang nicht ausreichend vertreten“.⁵

Erst Anfang der 1990er Jahre hatte hier ein Wandel eingesetzt, als sich mehr und mehr zeigte, in welchem gravierendem Ausmaß die heutige Gesellschaft von Erkrankungen betroffen ist, die zu einem guten Teil ernährungs- bzw. lebensstilbedingt sind. Insbesondere unter den Medizinern mehrten sich seitdem die Forderungen, den für die Prävention und die Therapie von Stoffwechselerkrankungen zentralen Wissenschaftszweig zu stärken, und das mit gutem Grund: Heute leiden Millionen Menschen an Adipositas und Diabetes Typ 2, und auch ein Zusammenhang zwischen Ernährung und Herz-Kreislauf-, chronischen Magen-Darm- und Tumorerkrankungen gilt heute als gesichert. Sie treten in einer Häufigkeit auf, die einige Wissenschaftler von einer Epidemie sprechen läßt. Tatsächlich handelt es sich auch um ein volkswirtschaftliches Problem. Etwa ein Drittel der Ausgaben im deutschen Gesundheitswesen muss derzeit für die Behandlung dieser neuen Volkskrankheiten verwendet werden. Neue Möglichkeiten der Prävention, Diagnose und Therapie zu erforschen und darüber hinaus entsprechende klinische Ange-

bote bereitzustellen, waren und sind daher Aufgaben von hoher Priorität.⁶ Sie bilden das Arbeitsspektrum des EKFZ.

Mit Gründung des EKFZ kam es 2001 auch in der universitären Lehre am WZW zu wichtigen Neuerungen. Mit den Mitteln der Else Kröner-Fresenius-Stiftung konnte unter der Leitung von Prof. Dr. Hannelore Daniel, Lehrstuhlinhaberin für Ernährungsphysiologie, der Bachelor / Master-Studiengang Ernährungswissenschaft eingeführt werden, der dem neuen wissenschaftspolitischen Programm des WZW entsprach. Er löste den seit 1965 in Weihenstephan angebotenen Studiengang Ökotrophologie ab und verband im interdisziplinären Zuschnitt naturwissenschaftliche Grundlagen moderner Ernährungsforschung mit den Erkenntnissen von Humanmedizin, Lebensmittelwissenschaft und Public Health. Bereits zum Wintersemester 2001/2002 konnten sich die ersten Studierenden für diesen Studiengang einschreiben.⁷

Zum 1. Mai 2003 folgte Prof. Dr. Hans Hauner dem Ruf an den neuen Lehrstuhl für klinische Ernährungsmedizin. Prof. Hauner hatte zuvor als leitender Oberarzt am Deutschen Diabetes-Forschungsinstitut an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf eine Forschergruppe aufgebaut, die sich mit den ernährungsbedingten Faktoren von Adipositas beschäftigte. Auf klinischem Gebiet hatte sich Hauner außerdem Fragen der Diabetologie und des Fettstoffwechsels gewidmet und in zell- und molekularbiologisch orientierten Forschungsprojekten zur Insulinresistenz und zur Funktion von Fettzellen gearbeitet.

Der Lehrstuhl sollte – wie in der Stellenausschreibung betont worden war – eine besondere Brückenfunktion zwischen dem WZW und der Medizinischen Fakultät erfüllen. Deshalb waren von den Kandidaten sowohl eine klinische Ausrichtung als auch Erfahrungen in der naturwissenschaftlichen bzw. ernährungswissenschaftlichen Forschung erwartet worden.⁸

Hauner übernahm die Leitung des gesamten Ernährungszentrums. Zugleich wurde er Leiter der Klinik für Ernährungsmedizin am Klinikum rechts der Isar.⁹

Von Stiftungsseite und von verschiedenen Gutachtern ist immer wieder betont worden, dass es sich bei dem Zentrum um eine *Forschungsinstitution* handelt. Vertreter der Stiftung machten deutlich, „dass es für die Stiftung immer *oberste Priorität* gewesen sei, eine Forschungseinrichtung zu fördern, in der auf ernährungswissenschaftlicher und molekularbiologischer Basis neues Wissen generiert“ werde, das „konsekutiv zum Wohl und Fortschritt Gesunder wie Kranker prophylaktisch als auch therapeutisch genutzt werden kann.“ Die klinische Einrichtung am Klinikum rechts der Isar war dafür vorgesehen, „ernährungs- und stoffwechselbedingte Vorgänge nicht nur in biologischen oder chemischen Labors untersuchen und erforschen zu können, wie dies heute in anderen Einrichtungen üblich ist“, sondern insbesondere

6 Hauner H. Brauchen wir mehr Ernährungsmedizin? Dtsch Med Wschr 2000;125:1249.; Schauder P, Ollenschläger G., editors. Ernährungsmedizin. Prävention und Therapie. 3. völlig erw. und überarb. Aufl. München u. a.: Urban & Fischer; 2006: S. 4f.

7 Archiv EKFS: P52/2000, Technische Universität München. Konzept „Ernährungswissenschaften 2000“.; Dieter Heinrichsen. Corporate Communications Center TU München. Pressemitteilung: TU München startet mit neuen Studienangeboten ins Wintersemester 2001/2002.

8 Archiv EKFS: Ausschreibungstext der Stelle des Ordinariats für Ernährungsmedizin am Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin, 27. September 2001. Archiv EKFS: Gutachterschreiben an Prof. W. Herrmann, 28. Juni 2002.

9 Archiv EKFS: P52/2000.

An der German Mouse Clinic leiten Mitarbeiter der Molekularen Ernährungsmedizin das Metabolische Labor.



¹⁰ Archiv EKFS: P52/2000, Schreiben von Dr. Manfred Specker an Hans Kröner und Dr. Gabriele Kröner am 17. April 2002, S. 3.

¹¹ Archiv EKFS: Jahresbericht des EKfZ v. 2008, S. 9.

am gesunden Probanden oder Patienten wissenschaftlich zu evaluieren, weil dies für echten Fortschritt unverzichtbar sei. Zu diesem Zweck sollten zunächst „Betten zur Verfügung stehen“ und „die Vernetzung des Forschungszentrums mit der Klinik gewährleistet sein“.¹⁰

Am 1. Dezember 2004 konnte die Klinik für Ernährungsmedizin am Klinikum rechts der Isar eröffnet werden, ausgerüstet mit ernährungsmedizinischer Ambulanz, Tagesklinik, Stoffwechsel- und Funktionslaboren für angewandte klinische Forschung sowie einer Betten-Station. Der stationäre Ansatz wurde aus Kostengründen allerdings bald wieder fallen gelassen und die Klinik fortan ambulant konsiliarisch und zur klinischen Forschung genutzt.

In der ernährungsmedizinischen Hochschulambulanz konnten bis 2011 pro Quartal durchschnittlich zwischen 400 bis 500 Patienten mit ernährungsbedingten Krankheiten behandelt und beraten werden. Der Schwerpunkt liegt auf den Indikationen Adipositas, Typ 2 Diabetes und Magen-Darm-Erkrankungen. Besondere Beratungsangebote stehen zum Beispiel mit der Spezialsprechstunde für Schwangerschaftsdiabetes zur Verfügung.¹¹ In 2011/2012 wurde die Ambulanz umstrukturiert und ihr Spektrum hin zu einem umfassenden Angebot für Lebensstilintervention und Prävention erweitert. Die Ambulanz für Adipositas und klinische Ernährungsmedizin übernahm Prof. Volker Schusdziarra. Außerdem wurde der Lehrstuhl für Ernährungsmedizin von Prof. Hauner am Campus Olympiapark in Räumen der Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaft integriert. Dadurch sind hier nun vonseiten der Medizinischen Fakultät der TUM sowohl Prävention und Sportmedizin (Prof. Halle) als auch Ernährungsmedizin (Prof. Hauner) vertreten. Die Bereiche Bewegung und Ernährung der Medizinischen Fakultät der TUM mit den Schwerpunkten Primärprävention (Olympiapark) und Sekundär-/Tertiärprävention (Klinikum rechts der Isar, Deutsches Herzzentrum) konnten so gemeinsam mit den Ernährungswissenschaften (Standort Weihenstephan) noch besser an der TUM positioniert und vernetzt werden.

Die Gebäude des Ernährungszentrums am Wissenschaftszentrum Weihenstephan wurden im April 2005 eingeweiht. Hier betreibt das EKfZ

Forschungslabors und ein Human Study Center. Der Schwerpunkt liegt auf der Grundlagenforschung. Die Fördermittel der EKFS flossen hier in die Sach- und Raumausstattung und dienten dazu, das benötigte wissenschaftliche und technische Personal einzustellen.

Die gemeinsamen Planungen von TU München und EKFS sahen vor, am WZW drei Extraordinate als befristete C3-Professuren bzw. – der neuen Besoldungsordnung von 2005 entsprechend – als W2-Professuren zu besetzen. Um eine Verbindung zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung zu gewährleisten, war es aus Stiftungssicht notwendig, mindestens eines dieser Extraordinate an einen klinisch tätigen Wissenschaftler zu vergeben.¹²

In den Jahren 2006/2007 wurden die ersten beiden Professuren besetzt. Im Februar 2006 erging ein Ruf an den international renommierten Ernährungswissenschaftler und Lebensmitteltechnologen Prof. Dr. Dirk Haller auf die EKFS-Stiftungsprofessur für Experimentelle Ernährungsmedizin. Seit März 2008 ist er Lehrstuhlinhaber für Biofunktionalität am WZW.

Der angesehene Adipositasforscher und Tierphysiologe Prof. Dr. Martin Klingenspor übernahm zum 1. September 2007 die Professur für Molekulare Ernährungsmedizin. Seine zentralen Forschungsthemen sind die Regulation des Energiehaushaltes und die ernährungsbedingte Adipositas. Im April 2008 wurde die Professur für Pädiatrische Ernährungsmedizin an PD Dr. Heiko Witt vergeben, einem international prominenten Forscher der genetischen Epidemiologie mit den thematischen Schwerpunkten Entzündungen der Bauchspeicheldrüse, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, entzündliche und metabolische Lebererkrankungen sowie modifizierte Gene bei zystischer Fibrose. Die Professur ist zu 50 Prozent an der Kinderklinik der TU München am Klinikum München-Schwabing verortet, wo ernährungsmedizinische Leistungen für Kinder und Jugendliche angeboten werden.¹³

Als 2008 die als Anschubfinanzierung konzipierte, fünf Jahre währende EKFS-Förderung auslief, musste geklärt werden, wie der Lehrstuhl von Prof. Hauner für klinische Ernährungsmedizin fortgeführt werden könnte. Dies war eine für die Zukunft des EKFZ entscheidende Frage. Da 2007 ein internationales Experten-Gremium die Einrichtungen der klinischen Ernährungsmedizin begutachtet und positiv bewertet hatte, konnte das EKFZ mit der Hochschulleitung der TU München eine Zielvereinbarung für die Dauer von weiteren fünf Jahren treffen. Vonseiten der TUM konnte die Professur Hauner verstetigt werden.¹⁴

Das EKFZ in den Jahren 2008 bis 2011

In den Jahren 2008 bis 2011 baute das EKFZ seine Position als Kompetenzzentrum für Ernährungsmedizin weiter aus. Die Leistung der Mitarbeiter des EKFZ lässt sich an der sehr erfolgreichen Drittmittelinwerbung und der Durchführung zahlreicher Forschungsprojekte ablesen.

¹² Dr. Gabriele Kröner, Vorstand Else Kröner-Fresenius-Stiftung. Pressemitteilung der Else Kröner-Fresenius-Stiftung vom 28. Dezember 2007: Besetzung der Professur „Pädiatrische Ernährungsmedizin“. Informationsdienst Wissenschaft, <http://idw-online.de/de/news241575> (15. April 2012).

¹³ Archiv EKFS: Jahresbericht des EKFZ v. 2007, S. 19.

¹⁴ Archiv EKFS: Jahresbericht des EKFZ v. 2008, S. 5.

Am Lehrstuhl Klinische Ernährungsmedizin konzentrieren sich die Forschungsaktivitäten auf die drei Schwerpunkte „Adipositas und Entzündung“, „Ernährung und fötale Programmierung“ sowie auf „Prävention und Therapie von Adipositas und Typ 2 Diabetes“. Diese Themen wurden gemeinsam mit Einrichtungen der TU München, etwa der Abteilung für Geburtsmedizin und dem Lehrstuhl Ernährungsphysiologie, sowie dem Helmholtz Zentrum und im Rahmen nationaler und internationaler Kooperationen bearbeitet. Ein neuer Themenbereich ist die Rolle der Ernährung bei Brustkrebs.

Um einen Beitrag zur Verbesserung von Erforschung, Prävention und Therapie der Adipositas und der mit Adipositas assoziierten Erkrankungen zu leisten, sind die Wissenschaftler des EKFZ an dem 2008 initiierten krankheitsbezogenen Kompetenznetz (KKN) Adipositas beteiligt, das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert wird.

Die Zielsetzung des Zusammenschlusses, der aus acht thematisch entsprechend ausgerichteten Forschungsverbänden mit insgesamt 39 Teilprojekten besteht, ist es, die Vernetzung innerhalb der deutschen Adipositasforschung zu verbessern, die wissenschaftliche Expertise auf diesem Gebiet zu bündeln und ihre finanzielle Basis zu stärken. Außerdem soll die Kommunikation zwischen Grundlagenforschung und Versorgungs- sowie Präventionsmedizin intensiviert werden. Die Forschungsverbände decken die Bereiche Grundlagenforschung, Präventionsforschung, Ätiologie- sowie Pathogenese-forschung, epidemiologische Forschung und psychosoziale Forschung ab. Neben seinen wissenschaftlichen Untersuchungen richtet sich das Kompetenznetz Adipositas mit zahlreichen Dienstleistungen, Informations- und Unterstützungsangeboten auch an Betroffene, Ärzte und an die interessierte Öffentlichkeit.

Als Lehrstuhlinhaber der Klinischen Ernährungsmedizin zählte es zu Prof. Hauners Aufgaben, nicht nur den Verbund „PEPO“ („Perinatal Prevention of Obesity“) zu koordinieren; auf der Gründungsveranstaltung im März 2008 wurde er auch zum Sprecher des Kompetenznetzes gewählt. Im selben Jahr wurde die Geschäftsstelle des Kompetenznetzes am Klinikum rechts der Isar eingerichtet. Neben der Öffentlichkeitsarbeit werden hier die Aktivitäten der Verbände koordiniert und die Vorstandssitzungen sowie interne Mitgliederveranstaltungen organisiert. Der Aufbau des Netzwerkes stellt seitdem ein zentrales Aufgabenfeld des EKFZ dar.

Im Verbund mit Partnern am Helmholtz Zentrum München und an der Ludwig-Maximilians-Universität München wird seit 2008 ein gemeinsames Projekt zur Untersuchung der Interaktion zwischen Diabetesgenen und Ernährung durchgeführt. Dabei werden Diabetesrisiko-Loci *in vitro* funktionell charakterisiert, und Personen mit bestimmten Diabetesrisiko-SNPs (= Single Nucleotide Polymorphism) erhalten definierte Testmahlzeiten, nach deren Einnahme bei ihnen mittels Metabolomics die dynamische Antwort des



In der Lehrküche für Kochkurse am Standort München.

Stoffwechsels gemessen wird. Diese Arbeit mündete kürzlich in die Einrichtung einer Klinischen Kooperationsgruppe (KKG) des Helmholtz Zentrums München. In diesem Rahmen kann, in enger Verbindung mit dem neu gegründeten Deutschen Zentrum für Diabetesforschung, die erfolgreiche Zusammenarbeit mit größeren Ressourcen fortgesetzt werden.

Im selben Jahr konnte am Wissenschaftszentrum Weihenstephan das DFG-Graduiertenkolleg „Molecular Nutrition Research: The Interplay of Food, Gut Functions and Human Health“ eingerichtet werden, das bundesweit das einzige DFG-Verbundprojekt zu einem Ernährungsthema darstellt. Das EKFZ ist daran mit mehreren Projekten beteiligt.

Auch auf dem Gebiet „Prävention und Therapie von Adipositas und Typ 2 Diabetes“ war das EKFZ in verschiedenen Forschungsprojekten und -kooperationen aktiv. Seit 2007 beteiligten sich Forscher des Lehrstuhls Klinische Ernährungsmedizin zum Beispiel an der am Klinikum rechts der Isar laufenden internationalen Weight Watchers Efficacy Study. Ziel dieser Studie war es, den Nutzen des Weight Watchers-Programms zur Betreuung von adipösen Personen im hausärztlichen Bereich (Primärversorgung) und den Nutzen für ihr „Gewichtsmanagement“ zu überprüfen. Seit Ende 2010 wurden die klinischen Daten aus den drei Studienzentren (Cambridge, Sydney, München) zusammengetragen und ausgewertet. Die ersten genetischen Analysen wurden vom EKFZ gemeinsam mit Partnern auf der Genotypisierungsplattform des Helmholtz Zentrums München durchgeführt.¹⁵

Seit 2008 ist die Klinische Ernährungsmedizin des EKFZ außerdem an einer Lebensstilinterventionsstudie bei Frauen mit neu entdecktem Mammakarzinom beteiligt. Dazu wurde ein auf zwei Jahre angelegtes Programm entwickelt, das auf eine mäßige Gewichtsabnahme, gesunde Ernährung und Steigerung der körperlichen Bewegung zielt und in einem telemedizinischen Ansatz bundesweit eingesetzt wird. Die primäre Rekrutierung ist abgeschlossen, für die Interventions- und die Kontrollgruppe sind jeweils ca. 1200 Frauen vorgesehen. Diese Endpunktstudie soll erstmalig klären, inwieweit eine Lebensstiländerung die Prognose von Frauen

15 Jebb S, Ahern A, Olson A, Aston L, Holzapfel C, Stoll J, Amann-Gassner U, Simpson A, Fuller N, Pearson S, Lau N, Mander A, Hauner H, Caterson I. Primary care referral to a commercial provider for weight loss treatment versus standard care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378(9801):1485-92.

mit Brustkrebs verbessern kann. Die Ergebnisse werden voraussichtlich ab 2016 vorliegen.

Mit Mitteln der Else Kröner-Fresenius-Stiftung wurde in den vergangenen Jahren das Human Study Center für Ernährungsstudien am Wissenschaftszentrum Weihenstephan (WZW) aufgebaut und apparativ ausgestattet. Genutzt wird das Human Study Center für humanmedizinische Studien, die unter anderem als Kooperationsprojekte mit verschiedenen Einrichtungen am WZW laufen. Zugleich werden selbstständige Studien durchgeführt – zum Beispiel die Prüfung neuer Lebensmittel in Kooperation mit Unternehmen der Lebensmittelindustrie. Hierbei arbeitet das Human Study Center eng mit den Lehrstühlen Ernährungsphysiologie (Leitung: Frau Prof. Daniel) und Biofunktionalität der Lebensmittel (Leitung: Prof. Haller) zusammen.¹⁶

¹⁶ Vgl. auch <http://www.klinische-ernaehrungsmedizin.de/22.html> (15. April 2012).

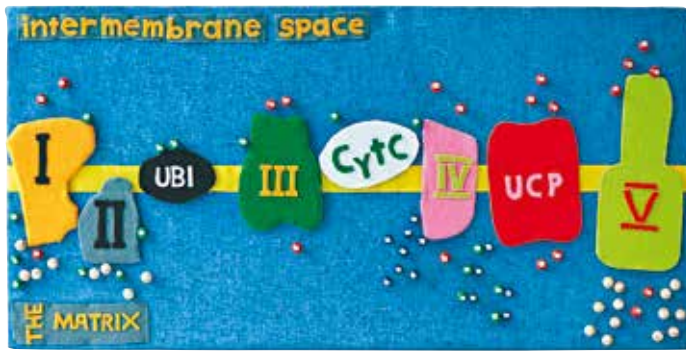
Ziel der 2007 neu etablierten „Molekularen Ernährungsmedizin“ unter Leitung von Prof. Klingenspor ist es, ein umfassendes Verständnis der (patho)physiologischen und der molekularen Mechanismen zu entwickeln, die der Regulation des menschlichen Energiehaushaltes, der Gewichtsregulation und den ernährungsmedizinischen Anpassungen des Stoffwechsels zugrunde liegen. Besonderer Stellenwert kommt der Fragestellung zu, welchen Einfluss die Ernährung auf den Energiehaushalt, d. h. die Balance zwischen Energieaufnahme und Energieumsatz hat.

In den Laboratorien der Molekularen Ernährungsmedizin am Standort Weihenstephan werden biochemische und molekularbiologische Untersuchungen an transgenen Tiermodellen und an Zellkulturen durchgeführt. Seit 2008 sind die Laboratorien vollständig für zellbiologische, molekularbiologische und immunhistochemische Arbeiten ausgestattet.

Die Forschungsaktivitäten sind eng mit dem Helmholtz Zentrum München in Neuherberg verzahnt. Die Mitarbeiter des EKFZ leiten dort an der sogenannten German Mouse Clinic das Metabolische Labor, in dem die metabolische Phänotypisierung von Mausmutanten durchgeführt wird. Diese Kooperation ist seit 1. Mai 2008 als Integrierter Verbund „Molecular Mechanisms in Obesity“ durch das Nationale Genomforschungsnetz NFGNplus des BMBF finanziert.

In diesem Verbund hat der Lehrstuhl Molekulare Ernährungsmedizin insgesamt eine führende Rolle übernommen. Zielsetzung dieses bundesweiten Netzwerkes zur Erforschung der molekularen Ursachen der Adipositas ist es, Gene zu erkennen, die zu Adipositas prädisponieren, und sie in epidemiologischer, funktioneller, klinischer und therapeutischer Hinsicht zu erforschen. Die Wissenschaftler des EKFZ bearbeiten hier die Forschungsthemen „Ernährungsbedingte Adaptionen des Proteoms im Gehirn“ sowie den Arbeitsblock „Funktionelle Analysen“.

Im Berichtszeitraum 2008 bis 2010 wurden außerdem zahlreiche BMBF- und DFG-geförderte Forschungsprojekte und Studien in den Bereichen



Die Biologie der Mitochondrien als Kraftwerke der Zellen ist ein wesentlicher Aspekt der theoretischen und praktischen Ausbildung der Studierenden am Lehrstuhl für Molekulare Ernährungsmedizin.

„Ernährungsbedingte Adaptationen der Mitochondrienfunktion im Skelettmuskel“ (Deutsches Zentrum für Diabetesforschung e. V.), „Genetik der Regulation des Energiehaushalts“ (in Kooperation mit Prof. Dr. Wurst vom Institut für Entwicklungsgenetik, HMGU), „Zelltyp-spezifische Transkriptionsmechanismen in der Stoffwechselregulation“ sowie zur Stoffwechselaktivität von Pflanzenstoffen durchgeführt.

17 Archiv EKFS: Jahresbericht des EKFS v. 2009, S. 5, S. 11.

2009 konnte nach längeren Baumaßnahmen die neue Versuchstierhaltung im Gebäude der Biowissenschaften am Wissenschaftszentrum Weihenstephan eröffnet werden. In der im März 2011 gegründeten Betriebseinheit „Kleintierforschungszentrum Weihenstephan“ der TU München, dessen Leitung Prof. Klingenspor innehat, können Mäuse unter spezifiziert pathogenfreien Haltungsbedingungen (SPF) gezüchtet und im integrierten Stoffwechsellabor untersucht werden. Seitdem stehen hervorragende zusätzliche Möglichkeiten für die tierexperimentelle Forschung und die Arbeit an transgenen Mausmodellen zur Verfügung.¹⁷

Nachdem Prof. Klingenspor im März 2010 die W3-Professur für Tierphysiologie an der Philipps-Universität in Marburg angeboten worden war, zeigten sich die Studienfakultät Ernährungswissenschaft und die TU München sehr daran interessiert, ihn als renommierten Wissenschaftler am EKFS zu halten. Daher wurde die Ausschreibung einer W3-Professur für Molekulare Ernährungsmedizin in die Wege geleitet. Mithilfe noch verfügbarer umgewidmeter Mittel der Else Kröner-Fresenius-Stiftung wird es möglich sein, diese Stelle zu finanzieren. Den Ruf auf die Professur in Marburg hat Prof. Klingenspor, der 2010 Mitherausgeber des *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* und Mitglied der wissenschaftlichen Redaktion von *Obesity Facts* (Karger Verlag) war, abgelehnt. Im Gegenzug hat er den Ruf auf die W3-Professur für Molekulare Ernährungsmedizin an der TU München angenommen und bleibt mit erweiterten Ressourcen Mitglied des EKFS.

Der Lehrstuhl für Ernährungsmedizin realisiert sowohl im Fach Ernährungsmedizin im Rahmen des Studiengangs Humanmedizin am Klinikum

rechts der Isar als auch im neuen Studiengang Ernährungswissenschaften am WZW zahlreiche Vorlesungen, Seminare und Übungen. Alle akademischen Mitarbeiter sind in der Lehre aktiv.

Der neu installierte Lehrstuhl für Molekulare Ernährungsmedizin bietet Lehrveranstaltungen an, und zwar an den beiden Studienfakultäten Ernährungswissenschaften und Biowissenschaften. An beiden Lehrstühlen werden jährlich zahlreiche Forschungspraktikanten, Studienabschlussarbeiten und Dissertationen betreut.

Im Wintersemester 2008/2009 kamen im Studiengang der Humanmedizin und bei den Ernährungswissenschaftlern erstmals Veranstaltungen aus dem Bereich der Pädiatrischen Ernährungsmedizin hinzu. Nach seiner Berufung von der Charité Berlin an das EKFS widmete sich Prof. Witt zunächst intensiv der Etablierung seiner Lehrveranstaltungen und seines klinischen Wirkungsbereichs im Rahmen der Kinderklinik. Seine wissenschaftlichen Aktivitäten wurden in dieser Anfangsphase auf der Basis von Kooperationen in Berlin weitergeführt. Inzwischen ist es aber in enger Kooperation mit dem Helmholtz Zentrum München gelungen, auch seine technologisch sehr anspruchsvollen wissenschaftlichen Arbeiten nach München zu verlagern, die in Kürze in hochrangigen Publikationen Niederschlag finden werden.

2009 wurde Prof. Hauner die Funktion des Studiendekans der Studienfakultät Ernährungswissenschaft am WZW übertragen. Zum Wintersemester 2012/2013 wird der neue englischsprachige Master-Studiengang „Nutrition and Biomedicine“ anlaufen und den Master-Studiengang Ernährungswissenschaft ersetzen. Auf diesem Wege soll der Studiengang international geöffnet und noch attraktiver gemacht werden.

Neben Forschung, Lehre und Krankenversorgung sind Weiterbildungsveranstaltungen zu verschiedenen Aspekten gesunder Ernährung wichtige Arbeitsfelder des EKFZ. Mitarbeiter des Zentrums führen seit mehreren Jahren klinikinterne Fortbildungen zu den Themen „Ernährung bei Diabetes mellitus“ und „Ernährung bei Krebspatienten“ für Patienten und Pflegekräfte durch, so auch 2008 bis 2010. Im Jahr 2008 hat das EKFZ gemeinsam mit der AOK mehrere Präventionskurse abgehalten, z. B. in Form der Veranstaltungen „Erfolgreich auf Dauer abnehmen“ oder „Herz gesund leben“. Auch die ärztliche Fort- und Weiterbildung wird groß geschrieben. Zu diesem Zweck finden am Klinikum rechts der Isar verschiedene ernährungsmedizinische Kurse und Kongresse statt. So führte das EKFZ gemeinsam mit der Deutschen Akademie für Ernährungsmedizin und unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Hans Hauner bereits mehrmals den „80-Stunden-Kompaktkurs Ernährungsmedizin“ nach dem Curriculum der Bundesärztekammer durch. Auch der von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zertifizierte „40-Stunden-Kurs für Diabetologie in der Hausarztpraxis“ wurde mehrfach in der Klinik für Ernährungsmedizin abgehalten.

Vom 14. bis 16. April 2010 tagte am Klinikum rechts der Isar im Zusammenhang mit dem 1. Symposium des Kompetenznetzes Adipositas der 2. Jahreskongress der Telematik-Plattform für medizinische Kompetenznetze. An der hochkarätigen Veranstaltung, die von Prof. Hauner geleitet wurde, nahmen rund 150 Experten teil. Im Oktober 2010 fand ebenfalls unter Leitung von Prof. Hauner das „Update Ernährungsmedizin 2010“ statt. Diese Fortbildungsveranstaltung für Ernährungsmediziner und Ernährungsfachkräfte war mit über 400 Teilnehmern sehr gut besucht und zog ein großes Medienecho nach sich.¹⁸

Ausgewählte Forschungsprojekte

Fettzellbiologie mit Fokus auf Entzündung und Insulinresistenz

Ein wichtiger Forschungsgegenstand am von Prof. Hans Hauner geleiteten Lehrstuhl für Klinische Ernährungsmedizin ist die Entzündung bei Adipositas. Die Arbeitsgruppe „Fettzellbiologie mit Fokus auf Entzündung und Insulinresistenz“ beschäftigt sich mit der Regulation der sekretorischen Funktion verschiedener Fettzelltypen innerhalb des Fettgewebes bei Adipositas und mit den Signalwegen, die die chronische Entzündung im Fettgewebe vermitteln.¹⁹

Das Fettgewebe ist für unterschiedliche Vorgänge des Energiestoffwechsels wie Fettspeicherung, Lipolyse, Lipogenese und Thermogenese verantwortlich und stellt zugleich das größte endokrine Organ dar. So sondern Fettgewebszellen eine Reihe von Sekretionsprodukten ab, die hormonell und regulatorisch wirken, aber auch metabolische wie kardiovaskuläre Komplikationen fördern.

Adipositas ist durch das übermäßige Wachstum des weißen Fettgewebes charakterisiert und geht – ähnlich wie Diabetes Typ 2 – mit einer milden chronischen Entzündung einher. Wie klinische Befunde gezeigt haben, liegen in beiden Fällen erhöhte Serumkonzentrationen bestimmter proinflammatorischer Proteine vor. Viele dieser Entzündungsproteine (Zytokine bzw. Chemokine) werden in den Fettzellen exprimiert und sezerniert. Sie bilden einen wichtigen neuen Fokus in der Adipositas- und Diabetesforschung, denn zum einen tragen die proinflammatorischen Proteine zum chronischen Entzündungszustand im adipösen Fettgewebe bei, indem sie Immunzellen zur Einwanderung ins Fettgewebe anregen. Zum anderen konnte für einige der bisher beschriebenen pro-inflammatorischen Proteine (wie z. B. TNF-alpha, IL-6, Leptin oder Resistin) nachgewiesen werden, dass sie den Glukose- und Fettstoffwechsel derart beeinflussen, dass die Insulinwirkung gehemmt wird, was zur Insulinresistenz – einer der Hauptursachen des Diabetes Typ 2 – führt.

Die Genexpression und Ausschüttung der proinflammatorischen Proteine wird durch verschiedene Prozesse gesteuert. Im Rahmen einer Entzündung kommt es zu Aktivitätsänderungen in den zellulären Signalwegen, und die Expression von entzündlichen Proteinen wird „hochreguliert“.

¹⁸ Jahresbericht des EKfZ v. 2010, S. 5, S. 10.

¹⁹ Vgl. zum Berichtszeitraum die Jahresberichte des EKfZ v. 2008 bis 2010.

In der Charakterisierung der entzündlichen Proteine liegt ein Potenzial für neue therapeutische Strategien gegen verschiedene mit Adipositas assoziierte Erkrankungen. In der Vergangenheit ist es in klinischen Studien bereits gelungen, durch Medikamente mit antiinflammatorischer Wirkung Stoffwechselstörungen abzuschwächen.²⁰ Durch die Entwicklung spezifischer Antagonisten könnte es möglich werden, die Entzündungswirkung der proinflammatorischen Sekretionsprodukte gezielt zu hemmen und auf diesem Wege die chronische Entzündung bei Adipositas und Diabetes Typ 2 einzudämmen und somit auch die Insulinsensitivität des Organismus zu verbessern.

Mit dem Artikel „Role of the adipocyte-specific NF-κB Activity in the regulation of IP-10 and T cell migration“ gelang den Forschern vom EKFZ 2011 im *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism* eine in diesem Zusammenhang wichtige Veröffentlichung.²¹ Die der Bildung des Chemokins IP-10 (interferon-gamma-induced protein 10 kD, CXCL10) zugrunde liegenden Mechanismen und zellulären Signalwege zu erforschen, war aus Sicht der Ernährungsmediziner besonders relevant, weil IP-10 bei den mit Adipositas und Diabetes Typs 2 einhergehenden milden Entzündungen vermehrt produziert wird. Der Transkriptionsfaktor NF-κB ist ein wichtiger Regulator von Entzündungsprozessen und spielt für die Pathogenese von Adipositas-assoziiierter Insulinresistenz eine zentrale Rolle.

Für den Ansatz des Forschungsprojekts ausschlaggebend war zugleich das Ergebnis verschiedener früherer Studien, dass aktiviertes NF-κB in unterschiedlichen Zelltypen das Chemokin IP-10 reguliert und dabei selbst von spezifischen Zelltypen durch intra-zelluläre Signale aktiviert wird. In der am EKFZ durchgeführten Studie sollte nun geprüft werden, ob dieser Zusammenhang auch bei Fettgewebszellen gegeben ist.

Zielsetzung der Wissenschaftler war es daher zunächst, zu klären, ob der Transkriptionsfaktor NF-κB in murinen und menschlichen Fettzellen (Adipozyten) und Präadipozyten (Vorläuferzellen der Adipozyten ohne Fettspeicherungsfunktion) an der Regulation von IP-10 beteiligt ist. Frage war auch, ob Adipozyten Entzündungsprozesse mehr beeinflussen als andere Zelltypen im Fettgewebe. In einem weiteren Schritt ging es den Forschern darum, den möglichen Einfluss der NF-κB-aktivierten Hochregulation von IP-10 auf die Einwanderung von T-Zellen im Fettgewebe zu klären.

Die Genexpression und Ausschüttung des IP-10-Proteins wurde bei Fettgewebszellen männlicher Labormäuse, bei primären menschlichen Präadipozyten und Adipozyten sowie bei murinen β T3-L1-Präadipozyten und -Adipozyten untersucht. Die Forscher konnten zeigen, dass die IP-10-Werte in weißem Fettgewebe von adipösen Mäusen, die mit einer Hochfetttdiät (HFD) gefüttert wurden, korrelierend zur Gewichtszunahme steigen, und zwar in viszeralem Fettgewebe stärker als in subkutanem Fettgewebe. Sowohl am HFD-Mausmodell als auch im Rahmen der Versuche an humanen Fettzel-

20 Vgl. auch Hauner H. Übergewicht und Diabetes. In: Johannes G. Wechsler, editor. Adipositas. Ursachen und Therapie. 2. aktual. u. erw. Ausg. Berlin, Wien: Blackwell Verlag; 2003:163–174.

21 Krinninger P, Brunner C, Ruiz PA, Schneider E, Marx N, Foryst-Ludwig A, Kintscher U, Haller D, Laumen H, Hauner H. Role of the adipocyte-specific NF-κB activity in the regulation of IP-10 and T cell migration. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;300(2):E304–E11.

len erwies sich, dass Adipozyten, wenn sie durch bestimmte Entzündungsstimuli angeregt werden, mehr IP-10 sezernieren als Präadipozyten.

Durch Behandlung unterschiedlicher Fettzelltypen mit einem chemischen NF- κ B-Hemmer und Genmutation wurde der intrazelluläre NF- κ B-Signalweg blockiert. Im Fall der Adipozyten war die IP-10-Expression daraufhin signifikanter gemindert als bei Präadipozyten. Somit konnte die zentrale regulative Funktion von NF- κ B für die Bildung von IP-10 in Adipozyten belegt werden.

Das zentrale Ereignis einer Entzündung ist die Einwanderung von Lymphozyten ins Gewebe. Um die Relevanz der Sekretion von IP-10 für die Adipozyten-induzierte Einwanderung von Leukozyten, genauer von T-Lymphozyten, ins Fettgewebe zu klären, führten die Forscher ein Migrationsassay mit murinen Leukozyten durch. Durch Stimulation von Adipozyten wurde eine – im Vergleich zu unstimulierten Adipozyten – signifikant erhöhte Migrationsaktivität von T-Lymphozyten (CD4⁺-Zellen und CD8⁺-Zellen) ausgelöst. In einer komplementären Versuchsanordnung zeigte sich, dass nach der Neutralisierung von IP-10 mittels eines speziellen Antikörpers auch die Einwanderung der T-Lymphozyten ausblieb.

Somit konnte belegt werden, dass der NF- κ B-Signalweg IP-10 in Adipozyten entscheidend reguliert und IP-10 wichtig für die Rekrutierung von T-Zellen im chronisch entzündeten Fettgewebe ist. Die Studie stellte daher einen wichtigen Beitrag zum tieferen Verständnis der chronischen Entzündung bei Adipositas dar.

Ernährung und fötale Programmierung

Als eine wichtige Studie im Forschungsfeld „Ernährung und fötale Programmierung“ konnte die 2005 am EKFZ begonnene INFAT-Studie im November 2010 erfolgreich beendet werden. Im Rahmen einer Interventionsstudie mit Frauen in der Frühschwangerschaft war hier erstmalig die Wirkung einer Modifikation des n-6/n-3-Quotienten, d.h. eines veränderten Mengenverhältnisses der langkettigen essentiellen Fettsäuren Omega-3 und Omega-6 durch Ernährungsintervention mit Fischölkapseln und diätischer Beratung in der Ernährung von Schwangeren untersucht worden.

Angesichts eines wachsenden Risikos von Adipositas bei Kindern sucht die klinische Ernährungsmedizin nach neuen, möglichst frühzeitig ansetzenden Präventionskonzepten. Die INFAT-Studie verfolgte die Fragestellung, ob die Senkung des n-6/n-3-Quotienten in der mütterlichen Ernährung Einfluss auf die Fettgewebsentwicklung und den Stoffwechsel beim Neugeborenen hat. Zu klären galt es, ob eine Ernährungsintervention dazu beiträgt, die Bildung von Fettzellen durch entsprechende Ernährungsumstellung frühzeitig zu regulieren und expansives Wachstum von Fettgewebe während des ersten Lebensjahres zu verhindern. Dem lag die Beobachtung zugrunde, dass sich die Ernäh-



22 Hauner H, Much D, Vollhardt C, Brunner S, Schmid D, Sedlmeier E-M, Heimberg E, Schuster T, Zimmermann A, Schneider K-T, Bader B, Amann-Gassner U. Effect of reducing the n-6:n-3 long-chain PUFA ratio during pregnancy and lactation on infant adipose tissue growth within the first year of life: an open-label randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012;95(2):383-94.

23 Jahresbericht des EKfZ v. 2010, S. 14.

24 Meyer C, Willershäuser M, Jastroch M, Rourke B, Fromme T, Oelkrug R, Heldmaier G, Klingenspor M. Adaptive thermogenesis and thermal conductance in wild-type and UCP1-KO mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;299(5):1396–1406.

rungsgewohnheiten in den Industrieländern und deshalb auch die Ernährung der dortigen Schwangeren in den letzten Jahrzehnten mehr und mehr zugunsten der Omega-6-Fettsäuren verschoben haben. Zugleich basierte die getestete Hypothese auf früheren In-vitro- und In-vivo-Studien, die darauf verwiesen hatten, dass Omega-6-Fettsäuren – insbesondere Arachidonsäure (AA) – die Adipogenese, d. h. den Prozess der Bildung neuer Fettzellen, anregen, während Omega-3-Fettsäuren die Adipogenese hemmen.

Die Ergebnisse der INFAT-Studie wurden 2011 im *American Journal of Clinical Nutrition* vorgestellt. Die Studie zeigte, dass die Senkung des n-6/n-3-Fettsäure-Quotienten während der Schwangerschaft keinen Einfluss auf die Entwicklung der Fettmasse von Babys hat.²² Im Rahmen des BMBF-Kompetenznetzes Adipositas (s. u.) hat ein Follow-up der INFAT-Studie eine Förderung erhalten, in dessen Rahmen die Kinder bis zum Alter von fünf Jahren weiter begleitet werden sollen. Auch konnten mithilfe der gewonnenen Biomaterialien (z. B. Plazenten, Blutproben von Müttern und Kindern etc.) weitere zusätzliche Fragestellungen bearbeitet werden.²³

Vergleich der Proteome in den Mitochondrien von braunen und weißen Fettzellen

Einen Schwerpunkt der Stiftungsprofessur von Prof. Klingenspor bildet die Erforschung brauner Fettzellen. Aufgrund ihrer besonderen thermogenetischen und fettverbrennenden Funktionen stellen braune Fettzellen einen vielversprechenden Forschungsgegenstand dar, um zukünftig neue Therapieansätze gegen Adipositas auf den Weg bringen zu können. Im Unterschied zu weißen Fettzellen, die in erster Linie Fett synthetisieren und speichern, wird in braunem Fettgewebe äußerst wirksam Fett verbrannt. Die Hauptfähigkeit der braunen Adipozyten besteht darin, dass sie in Fettsäuren gespeicherte Energie durch Oxidation direkt in Wärmeenergie umwandeln können. Im Unterschied zur Muskulären Wärmebildung (Kältezittern, Muskelaktivität) wird diese Art der Wärmebildung als Zitterfreie Thermogenese („Nonshivering thermogenesis“) bezeichnet.²⁴ Es handelt sich hierbei um den vorrangi-

gen Mechanismus, der kleinen Säugetieren wie Nagern und menschlichen Neugeborenen zur Verfügung steht, um Wärme zu produzieren und dadurch bei kalten Außentemperaturen die Körpertemperatur halten bzw. drohende Unterkühlung (Hypothermie) verhindern zu können.

Während in der Forschung zunächst angenommen wurde, dass braune Fettzellen beim Menschen ausschließlich bei Neugeborenen vorkommen, zeigen neuere Studien, dass auch Erwachsene funktionale braune Fettzellen besitzen.²⁵ Bei Mäusen kommen sie auch im weißen Fettgewebe vor und können bei Kälteeinwirkung neu gebildet werden.

Vor diesem Hintergrund arbeiteten Wissenschaftler des EKFZ seit Herbst 2008 gemeinsam mit Prof. Dr. Matthias Mann vom Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried über das mitochondriale Proteom, d.h. die Gesamtheit der mitochondrialen Proteine, bei weißen und braunen Fettzellen. In dieser Protein-Studie sollten die unterschiedlichen Funktionen der Mitochondrien in braunen und weißen Adipozyten charakterisiert werden.

Mitochondrien sind – als Orte der Zellatmung – die „Kraftwerke“ der Zellen. Glukose und Fettsäuren werden über mehrere Stufen und mit Beteiligung unterschiedlicher Enzyme zu CO₂ und H₂O abgebaut, die dabei freigesetzte Energie wird in Form des Energiespeicherstoffes ATP gespeichert. Zugleich sind die Mitochondrien in unterschiedlichen Geweben bzw. Zelltypen auf deren spezifische Funktionen ausgerichtet.

In der Studie wurde das Proteinmuster von Mitochondrien weißer und brauner Adipozyten in vivo bei Mäusen mittels einer hochauflösenden quantitativen Massenspektromie und mithilfe der SILAC-Technologie (Stable isotope labeling by amino acids in cell culture) verglichen. Über das erstellte Proteinmuster konnten die Wissenschaftler auf die gewebespezifischen Stoffwechselaktivitäten bzw. spezifische Teilprozesse der Zellatmung zurückschließen, die in den Mitochondrien der verglichenen Fettzelltypen ablaufen und deren molekulare Grundlagen aufdecken. Dabei offenbarten sich interessante Unterschiede: In den Mitochondrien des braunen Fettgewebes sind insbesondere Prozesse wie Oxidative Phosphorylierung, Fettsäurestoffwechsel und Citratzyklus ausgeprägter. Die Mitochondrien der weißen Adipozyten zeichnen sich durch anabolische Stoffwechselfunktionen aus, d.h. es werden komplexere und hochmolekulare Zellbestandteile wie Glycolipide und Fettsäuren aus einfacheren Vorstufen aufgebaut. Während der Anteil von am Komplex V der Atmungskette (ATP-Synthese) beteiligten Proteinen in weißem Fettgewebe hoch ist, wird in braunen Fettzellen hingegen – wie ebenfalls am Proteinmuster abzulesen war – die ATP-Synthese umgangen. Dieser Befund deckt sich mit der Erkenntnis früherer Forschungsarbeiten, dass die thermogenetische Hauptfunktion der braunen Fettzellen auf Entkopplung des Energiespeicherstoffes ATP aus der Atmungskette beruht, wobei erwiesenermaßen das entkoppelnde Protein Thermogenin (Uncoupling Protein UCP-1) eine Schlüsselrolle spielt.²⁶

25 Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Endocrinol Metab* 2007; 293(2):E 444–52.

26 Vgl. zum Überblick: Fromme T, Klingenspor M. Uncoupling protein 1 expression and high-fat diets. *Am J Physiol Integ Comp Physiol* 2011,300(1):R1–8.

27 Forner F, Kumar C, Lubber CA, Fromme T, Klingenspor M, Mann M. Proteome Differences between Brown and White Fat Mitochondria Reveal Specialized Metabolic Functions. *Cell Metab* 2009;10(4):324–35.

Mitochondrien der braunen Fettzellen sind – so ein zentrales Ergebnis des Forschungsprojekts – in ihrem Proteinbestand und aufgrund ihrer Stoffwechselaktivitäten den Mitochondrien von Muskelzellen sehr viel ähnlicher als denen von weißen Adipozyten.

Auch was die weißen Fettzellen betrifft, kamen die Wissenschaftler zu neuen und überraschenden Ergebnissen. Tatsächlich kommen in deren Mitochondrien verschiedene Enzyme vor, die für den Abbau von sogenannten Xenobiotica, d.h. dem Stoffwechselkreislauf fremden und potenziell toxischen chemischen Verbindungen, sorgen. Die Enzyme üben eine gewebeschützende Funktion aus und verleihen den weißen Fettzellen eine Entgiftungsfunktion.

Die Forschergruppe fand zudem heraus, dass die Mitochondrien gewebespezifisch bestimmte Protein-Isoformen, d.h. verschiedene Varianten eines Proteins, ausbilden, die entweder Prozesse des Fettsäureabbaus oder des Fettsäureaufbaus aktivieren. Unterschiedliche Isoformen von Acetyl-CoA-Synthetasen (ACS) waren in weißem und in braunem Fettgewebe jeweils unterschiedlich stark ausgebildet.

Zudem gelang es den Wissenschaftlern vom EKFZ und dem Max-Planck-Institut, weitere Erklärungsansätze für die thermogenetische Funktion der braunen Fettzellen bei Kälteexposition zu finden: Nach akuter und chronischer Kälteeinwirkung war das braune Fettgewebe von Mäusen gewachsen und der Proteinbestand in den Mitochondrien hatte sich beträchtlich vergrößert. Ebenso waren spezifische Signalwege hochreguliert und die in den braunen Fettzellen stattfindenden Teilprozesse der Atmungskette weiter verstärkt worden. Insgesamt vergrößerte sich die Atmungskapazität innerhalb der Mitochondrien durch die Kälteexposition beträchtlich. Für die Adipositasforschung sind diese Befunde von großem Interesse. Die Ergebnisse des Forschungsprojekts flossen 2009 in eine wichtige Veröffentlichung in der Fachzeitschrift *Cell Metabolism* ein.²⁷

Regulation der Energie-Homöostase bei Mäusen durch Neubildung von braunen Adipozyten

Mit den Mechanismen, die der Neubildung von braunen Fettzellen in weißem Fettgewebe zugrunde liegen, befasste sich ein weiteres Forschungsprojekt, das Wissenschaftler des EKFZ in enger Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Kooperationspartnern bestritten.

Gemeinsam mit Prof. Dr. Martin Hrabe de Angelis vom Münchner Helmholtz Zentrum (Direktor am Institut für experimentelle Genetik; German Mouse Clinic), Dr. Stephan Herzig vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg sowie Kollegen aus Marburg, Frankfurt und Lausanne gelang Prof. Martin Klingenspor und Dr. Jan Rozman vom EKFZ ein bedeutender Beitrag zur „Genetik der Regulation des Energiehaushalts“.

Im Rahmen des Forschungsunternehmens konnten die Wissenschaftler die bisher unbekannte Rolle des Entzündungsenzyms Cyclooxygenase-2, kurz COX-2, bei der Neubildung brauner Adipozyten im weißen Fettgewebe aufdecken und darüber hinaus zeigen, dass COX-2 und Prostaglandin die Stoffwechselprozesse im Fettgewebe entscheidend beeinflussen. COX-2 ist ein geschwindigkeitsbegrenzendes Enzym bei der Synthese der Prostaglandine, die bei Entzündungsprozessen eine wichtige Rolle spielen.

Ein Teil der Experimente fand unter Leitung von Dr. Jan Rozman in der German Mouse Clinic statt. Zuvor war in mehreren Versuchsanordnungen mit unterschiedlichen Mausmodellen bewiesen worden, dass die vermehrte Bildung von COX-2-mRNA im weißen Fettgewebe von Mäusen (durch Kälteexposition oder durch Behandlung der Mäuse mit beta-adrenergen Agonisten „künstlich“ induziert) nicht nur die Produktion von Prostaglandinen anregt, sondern vor allem zur Neubildung von braunen Adipozyten im weißen Fettgewebe führt. Im Fokus der Untersuchungen in der German Mouse Clinic stand nun die Fragestellung, welche Effekte sich aus einer erhöhten Expression von COX-2 im weißen Fettgewebe von Mäusen für Fettstoffwechsel und Gesamtenergiebilanz ergeben. Die Forschergruppe führte ihre Studien an transgenen Mäusen durch, bei denen unter Wirkung des Promotors für das Keratin 5-Gen das Enzym COX-2 überexprimiert wird. Im metabolischen Screen gelang es den Wissenschaftlern des EKFZ nachzuweisen, dass die Überexpression von COX-2 in weißem Fettgewebe den systemischen Energieaufwand ansteigen lässt. So verloren die K5COX2-Mäuse bei Normalfütterung 20 Prozent ihres Körpergewichtes. Im Rahmen einer 16-wöchigen Hochfettdiät veränderte sich das Gewicht der K5COX2-Mäuse im Gegensatz zur Kontrollgruppe nur geringfügig. Zugleich waren sowohl der Sauerstoffverbrauch als auch die Körpertemperatur signifikant erhöht. Die überschüssige Nahrungsenergie wurde also nicht in Form von Fett gespeichert, sondern als Wärme abgeleitet, und auf diesem Wege die gestörte Energiebilanz wieder ausgeglichen.

Durch den gesteigerten systemischen Energieverbrauch waren die Tiere zudem gegen verschiedene Symptomatiken geschützt, die in der Regel Folgen einer fettreichen Ernährung sind. Adipositas, Hyperglykämie (Überzuckerung des Blutes), Hyperinsulinämie, d. h. ein überhöhter Insulinspiegel im Blut, und Glukoseintoleranz blieben bei diesen Mäusen aus.

Auch der in der Forschung unterschiedlich diskutierte zelluläre Ursprung von neugebildeten braunen Adipozyten konnte weiter geklärt werden: Bei Versuchen an Progenitorzellen, d. h. Vorläuferzellen, der weißen Adipozyten zeigte sich, dass COX-2 – über den Prostaglandin-Signalweg vermittelt – die Zelldifferenzierung verändert, also jenen Prozess beeinflusst, in dem sich eine Progenitorzelle in eine spezialisierte Organzelle umwandelt. Die mit COX-2 behandelten Progenitorzellen bildeten nicht mehr weiße Adipozyten, sondern Phänotypen der braunen Fettzellen aus.

Insgesamt führen diese Befunde vor Augen, dass COX-2 und Prostaglandine wichtige Faktoren für die Neubildung von braunen Adipozyten und für die Regulation des systemischen Energiegleichgewichts (Homöostase) darstellen.

Nachdem bisher keine Medikamente zur Verfügung stehen, mittels derer braune Fettzellen induziert oder die Thermogenese im Fettgewebe wirksam verstärkt werden können, schlagen die Forscher als alternativen Ansatz vor, den COX-2-Prostaglandin-Signalweg in Vorläuferzellen brauner Adipozyten gezielt zu beeinflussen, um den systemischen Energieverbrauch zu heben. Möglicherweise könnte dies der Ausgangspunkt für eine neuartige Strategie gegen Adipositas und ihre Folgeerkrankungen sein. Die Ergebnisse der erfolgreichen Zusammenarbeit wurden im Mai 2010 in der Fachzeitschrift *Science* präsentiert.²⁸ Ein an das Forschungsprojekt anknüpfender Forschungsantrag im EU-Rahmenprogramm mit 20 Partnern aus zwölf europäischen Ländern wurde 2011 bewilligt. Das neue Konsortium mit dem Akronym DIABAT („Recruitment and activation of brown adipocytes as preventive and curative therapy for type 2 diabetes“) hat im November 2011 seine Arbeit aufgenommen.

28 Vegiopoulos A, Müller-Decker K, Strzoda D, Schmitt I, Chichelnitskiy E, Ostertag A, Berriel Diaz M, Rozman J, Hrabe de Angelis M, Nüsing RM, Meyer CW, Wahli W, Klingenspor M, Herzig S. Cyclooxygenase-2 Controls Energy Homeostasis in Mice by de Novo Recruitment of Brown Adipocytes. *Science* 2010;328(5982):1158–61. Epub 2010 May 6.

29 Vgl. zum Beispiel Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348(17):1625–38.; Isaksson B, Jonsson F, Pedersen NL, Larsson J, Feychting M, Permert J. Lifestyle factors and pancreatic cancer risk: a cohort study from the Swedish Twin Registry. *Int J Cancer* 2002;98:480–2.

30 Büchler MW, Uhl W, Malfertheiner P, editors. Pankreaserkrankungen. Chronische Pankreatitis. 2. vollst. überarb. Auflage. Basel u. a.: Karger; 2004: 136 ff.; Graeven U, Dienes HP, Becker T, Schmiegel W. Pankreastumoren. In: Adler G., Beglinger C., Manns MP., Müller-Lissner S., Schmiegel W, editors. Klinische Gastroenterologie und Stoffwechsel. Berlin u. a.: Springer; 2000: 735–754, 736.

Molekulare Ursachenmechanismen für pankreales Tumorwachstum bei Adipositas

Der Lehrstuhl Molekulare Ernährungsmedizin am EKFZ trägt im Rahmen interdisziplinär ausgerichteter Projekte auch zur Krebsforschung bei. Wie klinische Studien gezeigt haben, leiden Menschen mit Adipositas unter einem gesteigerten Risiko, an Bauchspeicheldrüsenkrebs zu erkranken.²⁹

Bauchspeicheldrüsenkrebs kann zu den bösartigsten Krebsarten gezählt werden. Zwar ist er mit einem Anteil von ca. 3 Prozent an allen Krebserkrankungen recht selten, stellt allerdings die vierthäufigste Krebstodesursache dar. Aufgrund lange ausbleibender Schmerzsymptomatik wird er häufig viel zu spät erkannt. Adenokarzinome der Bauchspeicheldrüse (PDA), die ca. 90 Prozent der Pankreastumore ausmachen, entwickeln sich über schrittweise histologische Veränderungen, die sogenannten PanIN-Läsionen (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia).³⁰

Den Ernährungsmedizinern am EKFZ kommt – gemeinsam mit Kooperationspartnern aus anderen Disziplinen – die wichtige Aufgabe der molekularbiologischen Ursachenforschung des Bauchspeicheldrüsenkrebses zu. Eine im Berichtszeitraum beendete Studie war dem Zusammenhang zwischen Bauchspeicheldrüsenkrebs, Adipositas und chronischer milder Entzündung gewidmet.

Entzündung bildete schon in den Schriften des Zellularpathologen Rudolph Virchow einen Erklärungsansatz für die Pathogenese von Krebserkrankungen. Dieser Ansatz behält bis heute seine Gültigkeit – auch für die

Erklärung von Bauchspeicheldrüsenkrebs. Neueste Forschungen gehen davon aus, dass pankreale Adenokarzinome neben genetischen Ursachen (etwa der Aktivierung der die Krebsentstehung fördernden K-ras-Onkogene) nicht-genetische Ursachen wie aufflammende Entzündung und Gewebeschäden haben. Chronisches Entzündungsgeschehen bei Adipositas ist auch als Faktor für die Entwicklung von Insulinresistenz erforscht. Verschiedene Studien haben in der Vergangenheit gezeigt, dass für das erhöhte Krebsrisiko von Adipositaspatienten eine bei Übergewicht häufig vorliegende Insulinresistenz ursächlich ist.³¹

Ausgehend von diesen Hypothesen sollten in einem Forschungsprojekt die molekularen Mechanismen geklärt werden, die Adipositas mit dem Tumorenwachstum bei Bauchspeicheldrüsenkrebs verbinden, insbesondere sollte geprüft werden, ob Insulinresistenz hier den entscheidenden „missing link“ darstellt.

Dieser Frage ging die Forschergruppe in Experimenten an einem etablierten Mausmodell nach, die unter anderem im Metabolischen Labor an der German Mouse Clinic durchgeführt wurden. Genetisch veränderte Mäuse, bei denen das Onkogen K-ras aktiviert worden war, wurden mit einer Hochfett-diät (HFD) gefüttert. Als Kontrollgruppe dienten mit Normalfutter ernährte K-ras-Mäuse. Tatsächlich neigten die überfütterten Mäuse zur Entwicklung von PanIN-Läsionen. Gemeinsam mit ihren Kooperationspartnern konnten die Ernährungsmediziner des EKFZ zeigen, dass der Tumornekrosefaktor TNF-alpha, ein Zytokin, das bei systemischen und lokalen Entzündungen maßgeblich beteiligt ist, das fehlende Bindeglied darstellt, um das Zusammenspiel zwischen Adipositas und Tumorenwachstum zu erklären. Bei K-ras-Mausmutanten, bei denen der für TNF-alpha zuständige Rezeptor TNFR1 zusätzlich ausgeschaltet wurde, fiel das Tumorenwachstum signifikant schwächer aus. Interessanterweise blieb bei den überfütterten K-ras-Mäusen eine gesteigerte Insulinresistenz aus. Trotz gesteigerter TNF-alpha-Werte blieben die Versuchstiere insulinsensitiv. Ganz im Gegenteil wurden parallel zum fortschreitendem Tumorwachstum dramatische Veränderungen im Energiestoffwechsel der Mäuse ausgelöst. So führte die gesteigerte Ausschüttung von TNF-alpha zur Ausbreitung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz, zu erhöhten Stoffwechselwerten sowie zur Expression von Proteinen, die für den Abbau von Fettsäuren in den Mitochondrien der Zellen durch beta-Oxidation wichtig sind. Eine verbesserte Glukosetoleranz war das Resultat.

Die Forschungsergebnisse erhärten die Hypothese eines Zusammenhangs von Adipositas und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Der zentrale Befund der Studie ist, dass der chronische, milde Entzündungszustand bei Adipositas, vermittelt über TNF-alpha, das Tumorenwachstum in der Pankreas bei Mäusen auch unabhängig von einer Insulinresistenz fördert. Es zeigte sich

31 Vgl. z. B. Arkan MC, Heyener AL, Greten FR, Maeda S, Li ZW, Long JM, Wynshaw-Boris A, Poli G, Olefsky J, Karin M. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med* 2005;11(2):191–8.; hierzu auch die Pressemitteilung der Deutschen Diabetes Gesellschaft zur 46. DDG-Jahrestagung: Übergewicht, Diabetes Typ 2 und Krebs im Fokus der Forschung vom 30. Mai 2011, <http://idw-online.de/de/news425814> (15.4.2012). Forschung vom 30.05.2011, in: <http://idw-online.de/de/news425814>.

darüber hinaus, dass TNF-alpha zusätzlich zu lokalen parakrinen/autokrinen tumorfördernden Effekten verschiedenartige systemische Auswirkungen auf den Energiestoffwechsel hat. Die Erkenntnisse des gemeinsamen Forschungsprojekts wurden 2009 in der Fachzeitschrift PNAS vorgestellt.³²

Genetische Ursachen der chronischen Pankreatitis

Auch die Pankreatitis stellt einen zentralen Untersuchungsgegenstand am EKfZ dar. Prof. Heiko Witt, der die Stiftungsprofessur „Pädiatrische Ernährungsmedizin“ am EKfZ innehat, widmet sich dem Thema und befasst sich vor allem mit den Ursachen der chronischen Pankreatitis.

Die chronische Pankreatitis (CP) ist durch eine wiederkehrende oder anhaltende Entzündung der Bauchspeicheldrüse charakterisiert, die zu einem bindegewebigen Umbau des Organs (Fibrose) führt. Klinisch äußert sich die Erkrankung durch rezidivierende Schmerzen im Oberbauch. 8 bis 10 von 100 000 Einwohnern erkranken in den westlichen Industrieländern jährlich neu.³³ Im Verlauf der Erkrankung werden exokrine wie endokrine Funktionen des Pankreas zunehmend in Mitleidenschaft gezogen, was zu einer Pankreasinsuffizienz führen kann, die sich u. a. in Verdauungsstörungen mit Fettstühlen und einem Diabetes mellitus äußert.³⁴

In den vergangenen 20 Jahren ist die Rolle genetischer Ursachen der CP ins Blickfeld der Forschung gerückt. Nachdem ein solcher Zusammenhang schon 1952 erstmals beschrieben wurde³⁵, ist es inzwischen in mehreren Studien gelungen, unterschiedliche Defekte im Erbgut als Risikofaktoren für die Entstehung der Erkrankung zu identifizieren. Aber sie sind nicht die alleinige Ursache und es gibt zudem verschiedene Formen der CP.

In den Industrieländern ist chronischer Alkoholmissbrauch in über 70 Prozent aller Fälle Auslöser einer CP bei Erwachsenen. Genetische Faktoren spielen bei dieser sogenannten alkoholischen chronischen Pankreatitis (ACP) eine nachgeordnete Rolle. Von ihr sind u. a. die hereditäre chronische Pankreatitis (HCP) sowie die idiopathische chronische Pankreatitis (ICP) zu unterscheiden, bei der weder eine auf die hereditäre Form verweisende positive Familienanamnese noch auslösende exogene Faktoren bestehen.

Bislang ist eine Assoziation der chronischen Pankreatitis mit Variationen in vier unterschiedlichen Genen beschrieben worden: dem PRSS1-Gen, welches für das kationische Trypsinogen – dem Hauptverdauungsenzym der Bauchspeicheldrüse – kodiert, den Trypsin-Hemmern SPINK1 (Serinproteaseinhibitor Kazal Typ 1) und CTRC (Chymotrypsin C) sowie dem CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Die Forschung geht davon aus, dass Mutationen in diesen Genen zu einer frühzeitigen Aktivierung des Verdauungsenzyms Trypsin und damit zur Selbstverdauung der Drüse führen, was sich dann klinisch als chronische Pankreatitis äußert.³⁶

32 Khasawneh J, Schulz MD, Walch A, Rozman J, Hrabe de Angelis M, Klingenspor M, Buck A, Schwaiger M, Saur D, Schmid R M, Klöppel G, Sipos B, Greten FR, Arkan MC. Inflammation and mitochondrial fatty acid-oxidation link obesity to early tumor promotion. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106(9):3354–9.

33 Secknus R, Mössner J. Incidenz- und Prävalenzveränderungen der akuten und chronischen Pankreatitis in Deutschland. Chirurg 2000;71:249–52.

34 Bob A., Bob K, editors. Innere Medizin. Sonderausgabe. Stuttgart: Thieme; 2001: 1184f.

35 Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. Gastroenterology 1952;21(1):54–63.

36 Vgl. Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. Gastroenterology 2007;132(4):1557–73.

Die genetischen Ursachen der CP weiter zu klären, war die Zielsetzung eines von Prof. Witt geleiteten Forschungsprojekts, dessen Ergebnisse im März 2012 in der Zeitschrift *Gut* veröffentlicht wurden.³⁷

In früheren Studien zu PRSS1-, SPINK1- und CTRC-Mutationen bei CP war mit relativ kleinen Patienten- und Kontrollkohorten gearbeitet worden. Dies gilt auch für die Analyse der bisher immerhin rund 1900 beschriebenen genetischen Variationen, die über das ganze CFTR-Gen verteilt sind.

Daher wollten Prof. Witt und Kollegen die Problemstellung nun in einem umfangreichen Screening mit großen Patienten- und Kontrollkohorten bearbeiten. Ergebnis ist die bisher größte Studie mit den folglich meisten Daten zu CFTR-, SPINK1-, CTRC- und PRSS1-Mutationen bei Patienten mit hereditärer und idiopathischer CP. 660 CP-Patienten sowie 1758 gesunde Kontrollpersonen wurden untersucht.

Um die in den Patienten und den Kontrollen vorkommenden Variationen der Gene PRSS1, SPINK1 und CTRC zu identifizieren und auszuzählen, wurde geeignete DNA aus Blutproben der Versuchspersonen gewonnen und einer DNA-Sequenzierung unterzogen. Die genetischen Variationen des CFTR-Gens untersuchten die Wissenschaftler mittels einer Schmelzkurvenanalyse. Sie verglichen die Häufigkeiten der genetischen Variationen bei den CP-Patienten und den Kontrollpersonen und bewerteten die statistische Signifikanz der Ergebnisse.

Im Zentrum der Studie stand insbesondere die Fragestellung, ob von der bisherigen Forschung der Beitrag von Mutationen des CFTR-Gens zur Pathogenese der chronischen Pankreatitis nicht überschätzt worden sei. Das CFTR-Protein transportiert Chloridionen durch die Zellmembranen sekretorischer Zellen (Epithelzellen) und reguliert so die Wasser- und Salzkonzentration. Mutationen des CFTR-Gens, die dessen Funktion als „Chloridkanal“ beeinträchtigen, sind Auslöser der zystischen Fibrose (CF) – einer schwerwiegenden autosomal-rezessiv vererbten Stoffwechselerkrankung, bei der die Sekretfunktion mehrerer Organe (wie Bronchien, Bauchspeicheldrüse, Leber und Galle, Dünndarm und Geschlechtsorgane) gestört ist. Klinisch manifestiert sich die CF v.a. in einer chronischen Lungenerkrankung und exokriner Pankreasinsuffizienz.³⁸ Ca. 1 bis 2 Prozent der Patienten leiden auch unter chronischer Pankreatitis und es gibt einige Überschneidungen in der Symptomatik. Die zystische Fibrose ist außerdem der häufigste Auslöser einer exokrinen Pankreasinsuffizienz im Kindesalter.³⁹

Während sogenannte „schwere“ Mutationen zum gänzlichen Funktionsverlust des CFTR-Proteins führen, haben „milde“ CFTR-Mutationen eher graduelle Einschränkungen zur Folge und sind mit leichteren oder atypischen Formen der zystischen Fibrose in Verbindung zu bringen. Zugleich gibt es viele CFTR-Mutationen, die keine zystische Fibrose auslösen.

37 Rosendahl J, Landt O, Bernadova J, Kovacs P, Teich N, Bödeker H, Keim V, Ruffert C, Mössner J, Kage A, Stumvoll M, Groneberg D, Krüger R, Luck W, Treiber M, Becker M, Witt H. CFTR, SPINK1, CTRC and PRSS1 variants in chronic pancreatitis: is the role of mutated CFTR overestimated? *Gut* 2012 Mar 17. Epub ahead of print.

38 Lindemann H., Tümmler B, Dockter G, editors. Mukoviszidose – Zystische Fibrose. 4. neubearb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2004.

39 Witt H. Pankreas-krankheiten. In: Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J, editors. Pädiatrie. Grundlagen und Praxis. Heidelberg: Springer; 2007: 968–972, 970.

40 Vgl. als Forschungs-
überblick auch Witt H, Simon
P, Lerch MM. Genetische
Aspekte der chronischen
Pankreatitis. DMW
2001;126(36):988–93.

CF ist vielfach auf eine genetische Konstellation zurückzuführen, bei der sich zwei unterschiedliche Mutationen auf den beiden Allelen des CFTR-Gens befinden (d.h. auf beiden Kopien des Gens). Man spricht hier von gemischter Heterozygotie in Abgrenzung zu zwei gleichen Mutationen auf beiden Allelen (sogenannte Homozygotie) bzw. zu dem Vorkommen von nur einer Mutation auf einem Allel (sogenannte Heterozygotie, das zweite Allel ist hierbei nicht betroffen). Die Schwere der Pankreasbeteiligung bei CF wird in diesem Fall in der Regel von der milderen Mutation bestimmt. Frühere Studien kamen zu dem Ergebnis, eine gemischte Heterozygotie im CFTR-Gen erhöhe das Risiko einer chronischen Pankreatitis. Hierbei wurde angenommen, dass Kombinationen zweier milder bzw. einer milden und einer schweren CFTR-Mutation Auslöser der Pankreatitis seien.⁴⁰

Prof. Witt und Kollegen ging es vor dem skizzierten Hintergrund insbesondere darum, auf breiterer Datenbasis zu klären, inwieweit milde oder schwere CFTR-Mutationen unterschiedliche Relevanz für die Entstehung einer CP haben. Ergebnisse aus früheren Studien zur zystischen Fibrose legten bereits den Schluss nahe, dass CF-Erkrankte, die von Pankreatitis betroffen sind, zumindest eine milde CFTR-Mutation aufweisen.

Auch untersuchten die Wissenschaftler das Vorkommen komplexer Genotypen wie die erwähnte gemischte Heterozygotie im CFTR-Gen bzw. das gleichzeitige Auftreten von CFTR-Veränderungen mit Mutationen in anderen Genen.

Grundsätzlich kamen sie in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass Mutationen im CFTR-Gen bei Patienten mit chronischer Pankreatitis nur bei einem kleinen Teil der Betroffenen vorkommen. Sie tragen in geringerem Maße zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko an der CP bei, als es die Ergebnisse vorhergehender Studien nahegelegt hatten (das Erkrankungsrisiko wird nur um einen Faktor [odds ratio] zwischen 2,7 und 4,5 erhöht). Ein Zusammenhang war am deutlichsten bei milden CF-verursachenden Variationen mit verbleibender CFTR-Funktion zu beobachten. Mutationsvarianten, die nicht zur zystischen Fibrose führen, waren vermehrt bei Patienten zu finden, erreichten aber keine statistische Signifikanz. Mutationen im PRSS1-, SPINK1- und CTSC-Gen wurden bei den CP-Patienten hingegen signifikant gehäuft beobachtet. Für die Entstehung einer CP können sie als relevanter eingestuft werden.

Eine gemischte Heterozygotie für CFTR- und SPINK1-Variationen wurde bei Patienten häufiger nachgewiesen als im Kontrollkollektiv. Allerdings war – im Unterschied zu früheren Studien – nicht zu beobachten, dass eine solche für CFTR statistisch signifikant gehäuft vorkam. Alle gemischten Heterozygoten trugen fast immer mindestens eine milde Mutation. Gemischte Heterozygotien für zwei schwere, d.h. CF-verursachende, Variationen waren selten. Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass

die chronische Pankreatitis bei den meisten Patienten nicht eine atypische Form der CF darstellt.

Hingegen kamen Kombinationen von SPINK1-, PRSS1-, CTSC- und CFTR-Varianten bei den untersuchten CP-Patienten gehäuft vor: Manche Patienten wiesen heterozygote Veränderungen in bis zu drei der untersuchten Gene auf. Dieses Teilergebnis macht deutlich, dass das gleichzeitige Vorhandensein von Mutationen in den unterschiedlichen CP-assoziierten Genen das Risiko einer chronischen Pankreatitis beträchtlich erhöht. Die Studie von Witt und Kollegen führt insgesamt vor Augen, dass der Krankheitsentstehung ein komplexes Zusammenspiel verschiedener genetischer Defekte zugrunde liegt.

In einer jüngsten Untersuchung leistete Prof. Witt gemeinsam mit Kollegen aus verschiedenen europäischen Ländern und den USA einen weiteren Beitrag zur Klärung der genetischen Ursachen der chronischen Pankreatitis. Im Rahmen eines umfangreichen Screenings untersuchten die Wissenschaftler den Einfluss von Mutationen im Verdauungsenzym Carboxypeptidase A1 (CPA1), die zu einem vollständigen Funktionsverlust des Proteins führen, auf frühe Formen der chronischen Pankreatitis. Die funktionelle Analyse von über 40 identifizierten CPA1-Varianten zeigte eine verminderte Sekretions- und/oder Enzymaktivität des Proteins bei über 20 dieser Variationen, die nahezu ausschließlich und signifikant gehäuft bei Patienten vorkamen. Die Assoziation war am stärksten bei sehr jungen Patienten: Fast 10 Prozent der Patienten, die 10 Jahre oder jünger waren, wiesen eine CPA1-Mutation auf. Damit wäre CPA1 der stärkste genetische Risikofaktor für eine chronische Pankreatitis in dieser Altersgruppe. Zellbiologische Untersuchungen deuten darauf hin, dass bei diesen Varianten nicht der vollständige Verlust der Enzymaktivität, sondern die Induktion von Zellstress (sog. Endoplasmatischer Retikulum-Stress [ER-Stress]) ausschlaggebend für die Pathogenese ist. Somit würden CPA1-Mutationen einen vollkommen neuen Mechanismus der Krankheitsentstehung bei Pankreatitis darstellen.

Die Studie wurde unter dem Titel „Mutations in the gene encoding carboxypeptidase A1 (CPA1) are strongly associated with early-onset chronic pancreatitis“ bei der Zeitschrift *Nature Genetics* eingereicht und befindet sich derzeit in Revision.

6 — Neonatologie

DIE NEONATOLOGIE, die Lehre der Pathologie und Physiologie menschlicher Neugeborener, stellt schon allein methodisch ganz besondere Herausforderungen an die Forschung. Es ist darüber hinaus ein Gebiet, das auch bei medizinisch-humanitären Förderprojekten in Entwicklungsländern eine große Rolle spielt.

Studie zur Überprüfung der Validität eines spezifizierten Apgar-Score

Im Apgar-Score ist eine Reihe von Untersuchungen zusammengefasst, die unmittelbar nach der Geburt an einem Neugeborenen durchgeführt werden, um dessen Gesundheitszustand zu ermitteln. Der Test wurde 1952 von der US-amerikanischen Anästhesistin Virginia Apgar entwickelt, nach der er auch benannt ist. Dr. Apgar hatte den Test ausgearbeitet, weil ihr aufgefallen war, dass viele Säuglinge infolge nicht diagnostizierter vorgeburtlicher bzw. während der Geburt eingetretener Schäden verstarben. Sie war der Überzeugung, dass viele dieser Todesfälle hätten verhindert werden können, wenn die Säuglinge nicht erst auf der Säuglingsstation, sondern sofort nach der Geburt untersucht worden wären. Mittlerweile ist der Apgar-Test weltweit routinemäßiger Bestandteil einer jeden Geburt und umfasst die Messung der fünf Komponenten Herzfrequenz, Atemanstrengung, Reflexauslösbarkeit, Muskeltonus und Hautfarbe. Diese Merkmale werden jeweils eine, fünf und zehn Minuten nach der Geburt mit Punkten bewertet, wobei für das Fehlen null Punkte, für nur leicht ausgeprägte Merkmale ein Punkt und für gut ausgeprägte Merkmale zwei Punkte vergeben werden. Die Anzahl dieser Punkte wird addiert. Erreicht das Neugeborene sieben bis zehn Punkte, so ist es als medizinisch unauffällig anzusehen.

So praktikabel der Apgar-Test bei Neugeborenen ist, bei Frühgeburten ist er nicht anwendbar. „Frühchen“ haben durch ihre Unreife eigene Reaktionsformen, die bei der Beurteilung mittels Apgar-Test fehlgedeutet werden können. Auch bei reanimierten Säuglingen ist die

Beurteilung mittels Apgar-Test nicht unproblematisch. Bisher gibt es keinen allgemeingültigen Konsens darüber, wie der Apgar-Score bei reanimierten Neugeborenen angewandt werden soll, da die einzelnen Elemente aus denen sich der Score zusammensetzt, durch die Reanimationsmaßnahmen verändert werden. Die American Academy of Pediatrics (AAP) hat aus diesem Grunde vorgeschlagen, den Apgar-Score um eine zusätzliche Erhebung intensivmedizinisch angewandter Maßnahmen, den AAP-Score, zu erweitern. Dadurch soll der Zustand der Neugeborenen besser eingeschätzt und dokumentiert werden. Der Vorschlag zu diesem AAP-Score erfolgte bereits vor einigen Jahren; doch fehlten bislang die Daten, um die prädiktive Aussagekraft dieser zusätzlichen Parameter zu prüfen.

Dieser Aufgabe widmete sich nun Prof. Dr. Mario Rüdiger mit seinem Team von der Abteilung für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin des Universitätsklinikums Dresden. Die Else Kröner-Fresenius-Stiftung förderte sein Projekt „Prospektive multizentrische Studie zur Überprüfung der Validität eines spezifizierten Apgar-Score (kurz: Test-Apgar)“ über einen Zeitraum von zunächst 15 Monaten mit einem Betrag in Höhe von 142 450 Euro. Später wurde eine kostenneutrale Laufzeitverlängerung bis zum Ende des Jahres 2010 bewilligt.¹

1 Archiv EKFS: A07/2008.

Das Ziel der Test-Apgar Studie war ein Vergleich zwischen dem konventionellen Apgar-Score und einem spezifischen Apgar-Score, der die Kriterien der Atemexkursion, der Reflexe und des Muskeltonus in Abhängigkeit vom Gestationsalter, d.h. der Schwangerschaftsdauer, und der Hautfarbe unabhängig von der Sauerstoffgabe berücksichtigt. Überprüft wurde hierbei, wie zuverlässig er für die Voraussage von neonataler Morbidität und Mortalität ist.

Dieser Vergleich fand in einer prospektiven internationalen Studie statt. Zu diesem Zweck wurden im Zeitraum von März 2008 bis Juli 2009 insgesamt 2 173 Frühgeborene auf 20 Neugeborenenstationen in 13 Ländern erfasst. Die Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren, dass das Gestationsalter unter 32 Schwangerschaftswochen lag und dass es keine angeborenen kongenitalen Fehlbildungen gab. Mittels dreier standardisierter Fragebögen erfolgte die Erhebung verschiedener Daten. Mit dem ersten Fragebogen wurden die perinatalen Charakteristika wie das Gestationsalter (d.h. die Schwangerschaftsdauer), das Gewicht bei Entbindung, die Art der Entbindung sowie der Nabelarterien-pH aufgenommen. Der zweite Fragebogen galt der detaillierten Beschreibung des Neugeborenen mittels des konventionellen Apgar-Tests sowie des spezifizierten Apgar-Tests eine, fünf und zehn Minuten nach der Geburt. Der dritte Fragebogen galt der Ermittlung des Zustandes zum Zeitpunkt der Entlassung: ggf. Tod oder Gewicht bei Entlassung, Vorhandensein einer Lungenerkrankung, Hirnblutung oder diabetischen Netzhauterkrankung (Retinopathie).

Insgesamt wurden 1947 Frühgeborene in die Studie eingeschlossen (durchschnittlich 89 pro Zentrum; die Anzahl der Studieneinschlüsse variierte zwischen 23 und 229), wobei derzeit erst 1 830 komplett erfasst und ausgewertet sind. Die in die Studie eingeschlossenen Frühchen wiesen folgende Geburtscharakteristika auf (Mittelwert + Standardabweichung): Gestationsalter 28 + 2,5 Wochen, Geburtsgewicht 1164 + 400 g, Nabelarterien-pH 7,3 + 0,1.

Die Sterblichkeit der bislang komplett erfassten Säuglinge lag bei 11 Prozent, variierte jedoch stark zwischen den einzelnen Zentren und reichte von 2,2 bis 33 Prozent.

Der spezifizierte Apgar-Score zeigte dabei wie erwartet eine deutlich bessere Korrelation zur Mortalität als der konventionelle Apgar-Test. Die Hauptergebnisse der Studie lassen sich daher wie folgt zusammenfassen: Der spezifizierte Apgar-Score ist auch bei Frühgeborenen gut anwendbar. Durch seine bessere Korrelation zur Mortalität ist der spezifizierte Apgar-Score sowohl für den klinischen Einsatz – zum Beispiel der Indikation zur Hypothermie – als auch für einen Vergleich von Kollektiven im Rahmen von multizentrischen Studien besser geeignet. Diese Resultate wurden auf der Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, auf dem European Workshop of Surfactant Replacement und dem Annual Meeting of the American Academy of Pediatrics präsentiert. Außerdem wurden die Ergebnisse in der Fachzeitschrift *Acta Paediatrica* veröffentlicht.²

² Rüdiger M, Küster H, Herting E, Berger A, Müller C, Urlesberger B, Simma B, Poets CF, Wauer RR, Tschirch E. Variations of Apgar score of very low birth weight infants in different neonatal intensive care units. *Acta Paediatr* 2009;98(9):1433–6.

7 — Ausbildung und Nachwuchsförderung

DIE MEDIZINISCHE FORSCHUNG kann nicht allein von erfahrenen, lange habilitierten Wissenschaftlern leben. Gerade junge, engagierte Mediziner bringen oft frischen Wind in die Forschung und stellen deren Zukunftspotenzial. Das erkannte auch Else Kröner, weshalb sie Ausbildungsförderung explizit in die Stiftungssatzung aufnahm. Dort heißt es: „... Die Stiftung dient ferner der Förderung der Ausbildung von Ärzten oder sonstigen in der Krankenbehandlung und Krankenpflege, vornehmlich auf dem Gebiet der Dialyse tätigen Personen, sowie der Förderung der Bildung und Erziehung besonders begabter Schüler und Studenten.“¹

¹ Archiv EKFS: Verfassung der EKFS § 2, 2.

Um jungen Mediziner den Einstieg in die Wissenschaft zu erleichtern, unterstützt die EKFS seit ihrer Gründung verschiedene Aus- und Fortbildungsmaßnahmen. In den ersten Jahren konzentrierte sich die Arbeit der Stiftung auf diesem Gebiet noch auf die Bewilligung einzelner Projekte oder die Bezuschussung von Reisekosten und Auslandsaufenthalten. Es zeichnete sich jedoch schnell ab, dass gerade die Förderung von Schülern und Studenten oft einer idealen Vorstellung entsprang, die in der Realität kaum zu verwirklichen war. Hinzu kam der erhebliche administrative Aufwand, der mit vielen einzelnen Fördermaßnahmen einhergeht und letztlich in keinem Verhältnis zu den Ergebnissen stand. Zeitgleich zu dieser Erkenntnis bemühte sich die Stiftung Anfang der 1990er Jahre um einen höheren Bekanntheitsgrad in der medizinischen Fachwelt. Um das zu erreichen, schlug Hans Kröner die Auslobung eines Preises vor.

Else Kröner Memorial Award

Aus dieser Initiative heraus entstand der erste Preis der EKFS: der Else Kröner Memorial Award. Der Preis sollte in den drei Bereichen „Ambulante Ernährung/Versorgung chronisch Kranker“, „Ambulante chronische patientengesteuerte Schmerztherapie“ und „Rationalisierung, Standardisierung und Qualitätsverbesserung im Bereich Intensivmedizin“ vergeben werden. Die Stiftungsgremien einigten sich darauf, den Preis nur für abgeschlossene wissenschaftliche Arbeiten zu verleihen. Das Preisgeld in Höhe von zunächst

50 000 DM sollten die Preisträger nach Belieben für eines ihrer Projekte einsetzen dürfen.

In einer Zusammenarbeit von EKFS und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) gelang es, den Else Kröner Memorial Award zu etablieren. Seit 2002 wird er alle zwei Jahre vergeben. Der letzte Memorial Award ging im Jahr 2010 an PD Dr. Georg Hansmann. Der Kinderkardiologe befasste sich in seiner Habilitation mit der Behandlung von Schwerverkranken mit Pulmonaler Arterieller Hypertonie (PAH). Dabei handelt es sich um eine Gefäßkrankheit der Lunge, die bislang nur durch Transplantationen geheilt werden konnte. Hansmann entdeckte erste Ansätze, die künftig eine medikamentöse Behandlung möglich machen könnten.²

² www.ekfs.de/de/aktuell/else-kroener-memorial-award-fuer-georg-gansmann.html (14. Dezember 2011).

³ www.gp-nephrologie.de (14. Dezember 2011).

Else-Kröner-Fresenius-Preis der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie

Anfang der 1990er Jahre stellte die Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN) bei der EKFS einen Förderantrag auf finanzielle Unterstützung einer geplanten Auszeichnung für junge Nephrologen. Der Antrag fiel genau in die ersten Bemühungen der Stiftung um den Else Kröner Memorial Award und passte daher gut zum Förderprogramm. Die EKFS willigte ein und stellt seit 1993 jedes Jahr das Preisgeld in Höhe von 1500 Euro zur Verfügung. Der Preis geht an Mediziner, die „richtungsweisende, bedeutsame klinische oder experimentelle Forschungsarbeiten“ geleistet haben und auf dem Jahreskongress der APN den besten Originalvortrag gehalten bzw. das beste Poster vorgestellt haben.

Auf der Jahrestagung der APN 2011 in Bamberg wurden Dr. Sandra Habbig für ihren Vortrag zur „molekularen Pathogenese der Nephronophthie“ und Dr. Friederike Weigel, Dr. Miriam Schmidts und Dr. Anja Katrin Büscher für ihre Posterpräsentationen ausgezeichnet.

Auch im Jahr zuvor in Hamburg wurden vier Frauen ausgezeichnet: Dr. Kristina Möller und Anne Hoppe für ihre Vorträge sowie Dr. Thurid Ahlenstiel und Rebecca Herzog für die Vorstellung ihrer Poster.³

Else Kröner Memorial Stipendien

Mit der Vergabe von Preisen hatte die Stiftung einen ersten Weg gefunden, auf breiter Basis die Forschung junger Wissenschaftler zu fördern. Allerdings zeichnen die Preise nur bereits abgeschlossene Arbeiten aus. Um die Arbeiten aber schon in der Entstehungsphase zu fördern, waren Preise nicht das probate Mittel.

Aus diesem Grund wurden im Jahr 2002 von der Stiftung erstmals Stipendien ausgeschrieben. Das Else Kröner Memorial Stipendium ermöglicht es jungen Ärzten, sich zwei Jahre vom Klinikdienst befreien zu lassen und

sich so ohne Gehaltsausfälle voll auf ihre Forschung zu konzentrieren. Als Grundvoraussetzungen vereinbarten die Stiftungsmitglieder, dass Bewerber bereits erfolgreich Erfahrungen in der Forschung gesammelt haben und auf eine Habilitation hinarbeiten oder nicht länger als fünf Jahre habilitiert sein sollten. Es wurden absichtlich keine Beschränkungen hinsichtlich der Forschungsgebiete gemacht, um möglichst viele Mediziner anzusprechen. Die ersten Ausschreibungen erfolgten dann im Juni 2002 im *Deutschen Ärzteblatt*, der *Frankfurter Allgemeinen Zeitung* und *Der Zeit*, und tatsächlich konnten die ersten beiden Stipendien noch im selben Jahr vergeben werden. Eines der Stipendien erhielt PD Dr. Ansgar Brambrink von der Anästhesiologischen Klinik der Universität Mainz für seine Forschung zur „Induktion von Toleranz gegenüber globaler zerebraler Ischämie durch Gabe von 3-Nitropropionsäure im Tierexperiment“.⁴

Bereits bei der zweiten Ausschreibung 2005 zeigte sich, dass die EKFS unter Medizinern an Bekanntheit gewonnen hatte. Es bewarben sich 74 potenzielle Stipendiaten mit zum Teil sehr aussichtsreichen Forschungsprojekten. Aufgrund der gestiegenen Nachfrage beschloss die Stiftung, künftig drei Else Kröner Memorial Stipendien zu vergeben.

Bald zeigte sich, dass der Ausstieg aus dem „Tagesgeschäft“ bei Weitem nicht nur für junge Wissenschaftler attraktiv war. Immer wieder bewarben sich arrivierte Mediziner um Stipendien, um ins Labor zurückkehren zu können. Da die eingereichten Forschungsvorhaben sehr vielversprechend waren, gleichzeitig ein Oberarzt aber keine faire Konkurrenz zu einem Anfänger darstellt, musste sich die Stiftung etwas Neues einfallen lassen. Im Jahr 2010 schrieb die EKFS deshalb erstmals die sogenannten Exzellenzstipendien aus. Sie richten sich explizit an schon erfahrene, forschende Ärzte. Geplant ist nun, beide Stipendien, also das Else Kröner Memorial Stipendium und das Exzellenzstipendium, jährlich alternierend auszuschreiben.

2009 bekam unter anderem Dr. Florian Grahammer ein Else Kröner Memorial Stipendium verliehen. Der Mediziner forschte in der Abteilung Nephrologie und Allgemeinmedizin des Universitätsklinikums Freiburg zum Thema „Molekulare Mechanismen der glomerulären Regeneration“, d.h. zur Wiederherstellung der Funktion einer kranken Niere. Eine besondere Rolle bei Nierenerkrankungen spielen die Podozyten oder Fußfortsatzzellen des Nierenfilters, die, wenn betroffen, die Filterleistung der Niere beeinträchtigen. In den vergangenen Jahren konnten Wissenschaftler einiges über die Ursachen von Nierenversagen herausfinden, zur Wiederherstellung der Filterfunktion ist aber nur wenig bekannt. Grahammer konnte beweisen, dass spezielle Zell-Zell-Kontakte bei der Regeneration der Niere eine entscheidende Rolle spielen. Um seine Forschung verstärkt betreiben zu können, stellte ihm die EKFS 160 000 Euro zur Verfügung, die es ihm ermöglichen, sich zwei Jahre lang vom Klinikbetrieb befreien zu lassen.⁵

4 <http://ekfs.de/de/wissenschaftliche-projektfoerderung/stipendien-und-preise/memorial-stipendium.html> (28. Dezember 2011).

5 www.uniklinik-freiburg.de/presse/live/Pressemitteilungen/PM-Stipendium.pdf (14. Dezember 2011).

Im selben Jahr bekam auch Dr. Helmar Lehmann von der neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ein Memorial Stipendium über 160 000 Euro verliehen. Lehmann war zum Zeitpunkt seiner Bewerbung in der Facharztausbildung und strebte eine Habilitation im Fach Neurologie an. Sein Forschungsprojekt kommt aus dem Bereich der Grundlagenforschung und trägt den Titel „Transplantation von Schwannzellen als Therapie bei chronischen Neuropathien“. Lehmann möchte untersuchen, ob mithilfe einer Transplantation von Schwannzellen die axonale Regeneration in chronisch denervierten peripheren Nerven verbessert werden kann. Schwannzellen umhüllen das Axon der Nervenzellen und bilden so eine elektrische Isolation. Sie kommen nur im peripheren Nervensystem vor und können nach einer Beschädigung des Nervs das Nachwachsen des Axons bewirken. Gerade bei Nervenschädigungen, die über einen längeren Zeitraum bestehen, hat sich aber gezeigt, dass die Regenerationsfähigkeit der Zellen deutlich abnimmt, was zu Behinderungen des Bewegungsapparates führt. Während seiner zweijährigen Freistellung möchte Lehmann in einem tierexperimentellen Versuchsaufbau mit Ratten untersuchen, inwieweit man die Funktionen von geschädigten Nervenzellen mit Schwannzelltransplantationen wiederherstellen kann. Dazu wird den Tieren zunächst ein Nervenast eines Hinterbeins durchtrennt. Nach vier Monaten werden dann ein gesunder Nervenast auf das geschädigte Segment genäht und frische Schwannzellen appliziert.⁶ Wenn das Experiment gelingt, könnte das Vorgehen Eingang in die humanmedizinische Praxis finden.

6 Dr. Helmar C. Lehmann, Bewerbung für Else Kröner Memorial Stipendium, 21. September 2009.

7 Ursprünglich waren drei Stipendien zugesprochen worden. Der dritte Stipendiat, Alexander Zarbock von der Anästhesie der Uniklinik Münster, trat sein Stipendium jedoch nicht an, weil die Finanzierung seiner Stelle im Labor in der Zwischenzeit auch von der DFG im Zuge der Verlängerung eines schon laufenden Emmy Noether-Programms zugesagt worden war.

8 www.presse.uni-wuerzburg.de/en/einblick_archiv/archiv2010/einblick1045/preis_hahner/ (14. Dezember 2011).

Eins von zwei verliehenen Exzellenzstipendien im Jahr 2010 ging an Dr. Stefanie Hahner vom Universitätsklinikum Würzburg.⁷ In ihrer Forschung befasst sie sich mit der Therapie, der Diagnostik und den molekularen Vorgängen bei der Entstehung von Nebennierentumoren. Nebennierenkarzinome sind selten, aber oft besonders bösartig und treten häufig schon bei Kindern und jungen Erwachsenen auf. Auch die Rückfallquote ist bei dieser Krebserkrankung mit 80 Prozent sehr hoch. Dr. Stefanie Hahner möchte ihr Stipendium in Höhe von 300 000 Euro in die Entwicklung eines neuen Radiotracers investieren, um die Diagnostik von Nebennierentumoren zu verbessern. Radiotracer sind schwach radioaktive Substanzen, die dem Patienten gespritzt werden, um den Tumor ohne größeren Eingriff genauer einordnen zu können. Die Radiotracer reichern sich im Tumorgewebe an und können dann mit einer speziellen Kamera sichtbar gemacht werden. Das Ziel ist, neue Radiotracer mit geringerer Strahlung zu entwickeln, die aber eine gleichbleibend gute Darstellung erlauben. Darüber hinaus soll der Einsatz von Radiotracern in der Tumorthherapie untersucht werden.⁸

Ebenfalls 2010 bekam mit Privatdozent Stephan Brand vom Münchener Universitätsklinikum Großhadern ein Mediziner das Exzellenzstipendium verliehen, der der Stiftung nicht unbekannt war: Bereits im Jahr 2005



Dr. Stefanie Hahner vom Universitätsklinikum Würzburg bekam im Jahr 2010 ein Exzellenzstipendium verliehen. Dr. Hahner befasst sich mit den molekularen Vorgängen bei der Entstehung von Nebennierentumoren.

wurde Brand ein Else Kröner Memorial Stipendium für sein Projekt „Die Rolle der neuartigen Lambda-Interferone IL-28A und IL-29 bei Cytomegalievirus- und Hepatitis C-Infektion“ verliehen. Im Rahmen der damals geförderten Forschungsperiode konnte er dieses Thema außerordentlich erfolgreich und produktiv verfolgen. Nach seiner Habilitation 2006 entsprach er als forschender Mediziner genau den Anforderungen für die neuen Exzellenzstipendien und konnte die Stiftung auch mit seinem zweiten Antrag wieder von sich überzeugen. Brand bekommt von der EKFS 300 000 Euro über zwei Jahre für eine Personalstelle und Verbrauchsmittel. In dieser Zeit beschäftigt er sich mit seinem neuen Forschungsthema, der „Funktionellen Analyse der Interleukin-17A und IL-17F-vermittelten Signaltransduktion in intestinalen Epithelzellen und deren Rolle bei der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen“. Interleukine sind Peptidhormone, die der Kommunikation der Immunabwehrzellen untereinander dienen und Krankheitserreger und Tumorzellen bekämpfen. Die Interleukin-Gruppen wirken jedoch sehr unterschiedlich: Während manche Interleukine bestimmte Zellen des Immunsystems zu Wachstum und Teilung anregen, bewirken andere genau das Gegenteil und verhindern Aktivierungsprozesse. Die Interleukin-17-Gruppe, mit der sich PD Brand in seiner Forschung beschäftigt, kommt in sechs verschiedenen Formen vor, IL-17A bis IL-17F. Das Schlüsselzytokin dieser Gruppe, IL-17A, ist dafür bekannt, dass es Entzündungsreaktionen hervorruft, indem es die Produktion proinflammatorischer Zytokine, Chemokine und anti-mikrobieller Proteine in Zielzellen aktiviert. IL-17F löst bestimmte biologische Funktionen während Entzündungen aus. Gleichzeitig konnte bewiesen werden, dass Th17-Zellen, eine Untergruppe von T-Helferzellen, eine Schlüsselrolle in der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen spielen. Da die Hauptaufgabe dieser Th17-Zellen darin besteht, IL-17A und IL-17F zu exprimieren, kann man davon ausgehen, dass diese Zytokine die Hauptvermittler von Effektorfunktionen der Th17-Zellen auf ihre Zielzellen sind, hauptsächlich die Epithelzellen des Darms. Obwohl die Rolle, die Th17-Zellen bei entzündlichen Darmerkrankungen spielen, bereits bekannt

Auch PD Dr. Stephan Brand bekam 2010 ein Exzellenzstipendium verliehen. Die 300 000 Euro fließen in seine Forschung zu dem Thema „Funktionelle Analyse der Interleukin-17A und IL-17F-vermittelten Signaltransduktion in intestinalen Epithelzellen und ihre Rolle bei der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen“.



9 Archiv EKFS: P27/2005F, PD Dr. Stephan Brand, Antrag auf ein Else Kröner Exzellenzstipendium, 28. September 2010.

10 Archiv EKFS: Protokoll der Sitzung des Verwaltungsrats. 26. September 2007.; zudem: www.ekfs.de/de/wissenschaftliche-projektfoerderung/stipendien-und-preise/first-stipendien.html.

ist, ist die Rolle der IL-17 bei diesen Prozessen immer noch umstritten. Brand zielt mit seinem Forschungsvorhaben deshalb darauf ab, die Rolle der beiden wichtigsten IL-17-Zytokine, IL-17A und IL-17F, bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zu untersuchen. Er geht davon aus, dass das Ausmaß an entzündungsauslösenden Signalen, die von IL-17 vermittelt werden, stark von den vorherrschenden Zytokinen abhängt. Mithilfe der Ergebnisse seiner Studie soll die wissenschaftliche Basis für neue Anti-Zytokin-Strategien bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen geschaffen werden. Außerdem wird geklärt, ob bei Darmkrankheiten die bei Autoimmunerkrankungen bereits erfolgreich eingesetzte Anti-IL-17-Therapie ebenfalls Anwendung finden könnte. Oder ob eine Therapie, die mehrere proinflammatorische Zytokine betrifft, nicht erfolgreicher wäre.⁹

Else Kröner-FIRST-Stipendien

In der langjährigen Geschichte der Else Kröner-Fresenius-Stiftung wurde viel Geld in die verschiedensten Aus- und Fortbildungsmaßnahmen investiert. Trotz allem fiel gerade Hans Kröner auf, dass das Engagement im Vergleich zu anderen Fördersparten, wie beispielsweise der Nephrologie oder Ernährungsmedizin, nicht so groß war, wie er es sich gewünscht hätte. Seit einigen Jahren nun trägt die EKFS diesem Wunsch Hans Krönners verstärkt Rechnung, indem sie mehrere verschiedene neue Ausbildungsmaßnahmen wie Kollegs und Stipendienprogramme ins Leben gerufen bzw. gefördert hat.¹⁰

Den Anfang machte die Stiftung im Jahr 2007 mit der Auslobung der FIRST-Stipendien. Mit einer Summe von 540 000 Euro ermöglichte die EKFS sechs weitere Stipendien für Nachwuchswissenschaftler. Das Geld sollte Stipendiaten mit abgeschlossenem Medizin- oder Pharmaziestudium zugute kommen, um einen Ausbildungsgang an der Frankfurt International Research Graduate School for Translational Biomedicine (FIRST) zu absolvieren. Die FIRST ging aus einer Initiative der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Zusammenarbeit mit dem Paul-Ehrlich-Institut und dem Georg-Speyer-Haus

hervor. Ziel ist es, die Promotionsausbildung in den Naturwissenschaften an der Frankfurter Universität zu verbessern. Zudem wurde ein bis dahin international einmaliger Promotionsstudiengang mit den Schwerpunkten Arzneimittelforschung, -entwicklung und -sicherheit ins Leben gerufen. Studenten dieses Studienganges verfolgen über drei Jahre hinweg die Entwicklung eines Arzneimittels von der präklinischen Forschung bis zu seiner Zulassung und Vermarktung. In der Summer Academy können die Stipendiaten als Trainees in pharmazeutischen Unternehmen zusätzlich praktische Erfahrungen sammeln.

Das Hans Kröner-Graduiertenkolleg

Eine weitere Zusammenarbeit mit der FIRST und der Frankfurter Universität stellt seit 2009 das Hans Kröner-Graduiertenkolleg dar. Anlässlich Hans Kröners 100. Geburtstags finanziert die Stiftung über viereinhalb Jahre acht neue Stipendienplätze. Die Besonderheit: Zwei der Stipendien sind Doktorandenstellen am Karolinska-Institut in Stockholm. Die anderen sechs Stipendien bestehen aus Doktorandenstellen an der Johann Wolfgang Goethe-Universität. Die Stipendiaten werden am Department of Medical Chemistry ausgebildet, wahlweise in den Bereichen Molekulare Medizin, Pharmazie oder Biologie. Der Forschungsschwerpunkt des Hans Kröner-Graduiertenkollegs liegt dabei auf den molekularen Mechanismen der Wirkung von Eikosanoiden und Sphingolipiden, die in zahlreichen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen wie Entzündungen, neoplastischen Transformationen und Zellproliferation eine Schlüsselrolle spielen.¹¹

Die Stipendien werden international ausgeschrieben, und Interessenten müssen ein dreistufiges wettbewerbliches Bewerbungsverfahren durchlaufen. Die letzte Hürde besteht in einem eintägigen Seminar, während dem die Teilnehmer ihre Diplom- oder Masterarbeiten auf Englisch vorstellen sollen. So wird sichergestellt, dass die künftigen Stipendiaten nicht nur über die fachliche, sondern auch über die sprachliche Kompetenz verfügen, um das Ausbildungsprogramm erfolgreich zu absolvieren.

Die Else Kröner-Fresenius-Stiftung hat für die Einrichtung des Hans Kröner-Graduiertenkollegs rund eine Million Euro zur Verfügung gestellt. Mit der Benennung des Kollegs nach Hans Kröner gedenkt die Stiftung des Menschen, der bis zu seinem Tod im Jahr 2006 mit ganzer Kraft nicht nur für den Fortbestand der EKFS arbeitete, sondern sich auch immer für ihre Entwicklung und den Ausbau ihrer Förderarbeit – gerade auch im Hinblick auf Ausbildungsprojekte – stark machte. Die ersten Doktoranden des Hans Kröner-Graduiertenkollegs traten im Juli 2010 die Arbeit an ihren Dissertationen an.¹²

¹¹ <http://ekfs.de/de/wissenschaftliche-projektfoerderung/stipendien-und-preise/hans-kroener-graduierntenkolleg.html> (8. Juni 2012).

¹² www.first-gradschool.de/this-week/news.php (9. Dezember 2011).

Geplantes Graduiertenkolleg für Pharmazeuten (TRIP)

Ein ähnliches Ziel wie das Graduiertenkolleg verfolgt die neueste Initiative der EKFS in Zusammenarbeit mit FIRST und der Universität Frankfurt: Parallel zu den Stipendien für junge Mediziner sollen Stipendien für Pharmazeuten entstehen. Das Doktorandenkolleg „Translational Research Innovation – Pharma“ (kurz: TRIP) beabsichtigt insbesondere die verbesserte Übertragung von Erkenntnissen der Grundlagenforschung in therapeutische und diagnostische Verfahren. Während ihrer Doktorarbeiten sollen die Graduierten ihre Projekte funktionsübergreifend in Forschungsgruppen bearbeiten und sich dabei umfassend der Ursache, Entstehung und dem Verlauf von Krankheiten sowie deren Prävention, schnellen Erkennung und Behandlung widmen.¹³ Dabei bearbeiten mehrere Doktoranden unter Aufsicht ihrer Doktorväter verschiedene Schwerpunkte eines gemeinsamen Plattformthemas. In gemeinsamen Laborbesprechungen und Seminaren werden die Teilnehmer über die Arbeiten ihrer Co-Doktoranden informiert.¹⁴ TRIP möchte Pharmazie-Absolventen praxisnah ausbilden, um eine neue Generation translationaler WissenschaftlerInnen heranzuziehen. Geplant sind zunächst vier Forschungsgruppen von vier bis sechs Doktoranden, die sich den Themenschwerpunkten „Therapie der Multiplen Sklerose“, „Therapie von Schmerzen“, „Therapie von Autoimmunkrankheiten“ und der „Therapie von Diabetes mellitus“ widmen werden.¹⁵

¹³ www.pzf.de/allg/openpositions.php (9. Dezember 2011).

¹⁴ Gutachtervotum TRIP v. 28. Juni 2011, S. 2.

¹⁵ Archiv EKFS: Beschreibung des Vorhabens durch den Koordinator von TRIP, Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, v. 31. März 2011.

Else Kröner-Forschungskolleg

Um forschungsbegeisterten jungen Ärzten die Möglichkeit einer betreuten, hochrangigen experimentellen Forschungsarbeit zu bieten, um sie an selbstständiges wissenschaftliches Arbeiten heranzuführen und sie dazu zu motivieren, sich der Doppelherausforderung von Klinik und Forschung zu stellen, schrieb die EKFS 2010 erstmals bundesweit die Förderung von drei Forschungskollegs für Ärzte aus. Die Idee ist, dass unter dem thematischen gemeinsamen Dach eines zukunftsweisenden, an einer Universitätsklinik ohnehin schon stark verankerten Forschungsgebiets, forschende Ärzte unterschiedliche Projekte verwirklichen können. Zu diesem Zweck finanziert die Stiftung Sachmittel und zusätzliche Personalstellen, sogenannte Rotationsstellen, die mit flexibel einsetzbarem wissenschaftlichem Personal besetzt werden, sowie Mittel für ein unterstützendes Ausbildungsangebot und für den wissenschaftlichen Austausch. Das Forschungskolleg soll eine Brücke zwischen Forschung und klinischer Anwendung schlagen.

Im Mai 2011 wurden die ersten drei Kollegs aus 55 Bewerbern ausgewählt. In den nächsten drei Jahren unterstützt die EKFS die Forschungsprogramme der Kliniken Bonn, Ulm und Würzburg mit jeweils einer Million Euro. Das Universitätsklinikum Würzburg reichte seine Bewerbung zu dem Thema „Immunkontrolle“ ein. Bis 2014 sollen die Kollegiaten Mechanismen

des Immunsystems untersuchen, die dessen Versagen bei Krebserkrankungen und seine übersteuerten Abwehrreaktionen bei Allergien erklären können. An dem Forschungsprojekt sind fünf Kliniken und drei Institute beteiligt, die die Teilnehmer abwechselnd während der dreijährigen Forschung betreuen werden. In Bonn werden sich die Kollegiaten mit der angeborenen Immunität von chronischen Organdysfunktionen auseinandersetzen. Die Verantwortlichen erhoffen sich hier neue Erkenntnisse über chronische Krankheiten wie Arteriosklerose, Krebs oder Erkrankungen des Nervensystems. Das dritte Forschungskolleg an der Universität Ulm beschäftigt sich mit dem Themenkomplex Stammzellen. Dazu gehören Alterungs- und Transformationsprozesse wie die Entartung gesunder Zellen zu Tumorzellen.¹⁶

Else Kröner-Promotionskolleg

Das Else Kröner-Promotionskolleg setzt an einem spezifischen Problem der wissenschaftlichen Ausbildung in der Medizin an: Ärzte fertigen ihre Doktorarbeit üblicherweise studienbegleitend an. Sowohl die experimentellen Arbeiten, die ja zunächst auch erst erlernt werden müssen, als auch die Datenauswertung und das Schreiben der Doktorarbeit erfolgen während des Studiums „nebenher“, wenngleich formale Anerkennung und Erteilung des Dokortitels natürlich erst im Nachgang des abschließenden Staatsexamens geschehen kann. Diese Ausgangssituation macht es sehr schwer, eine anspruchsvolle, zeitintensive Doktorarbeit anzugehen. Auch war in der Vergangenheit das Verhältnis zwischen medizinischem Doktorand und akademischem Betreuer schon mangels einer (arbeits)vertraglichen Grundlage nur vage geregelt und eher variabel in der Umsetzung. Das Else Kröner-Promotionskolleg soll den Doktoranden durch Vergabe geeigneter Stellen die Gelegenheit geben, das Studium zeitweise zu unterbrechen und sich auf die Promotion konzentrieren zu können. Zielsetzung ist es zugleich, ein optimales Betreuungs- und Ausbildungsumfeld für die Stipendiaten zu schaffen.¹⁷

Die Stipendien sind für besonders begabte Medizinstudenten vorgesehen, die eine anspruchsvolle experimentelle Promotionsarbeit durchführen möchten. Mit einer maximalen Fördersumme von 750 000 Euro über drei Jahre wird den Studierenden ermöglicht, das Studium für einige Semester zu unterbrechen und als wissenschaftliche Hilfskraft in einer Forschungsgruppe mitzuarbeiten, mit dem Ziel, ein geeignetes Promotionsthema zu finden und erste Erfahrungen in der medizinischen Forschung zu sammeln. Die Voraussetzung dafür ist, dass die Universität die Infrastruktur schafft, die nötig ist, um die angehenden Doktoranden erfolgreich in eine Forschungsgruppe einzubinden. Eine erstmalige wettbewerbliche Ausschreibung durch die EKFS erfolgte 2011. Schon ein Jahr später nahmen drei Promotionskollegs in Dresden, Essen und Freiburg ihre Arbeit auf.

¹⁶ <http://ekfs.de/de/aktuell/ekfs-initiiert-dreiwegweisende-forschungskollegs.html> (9. Dezember 2011).

¹⁷ Archiv EKFS: Ausschreibung „Else Kröner-Promotionskolleg für wissenschaftlich besonders begabte Medizinstudentinnen und -studenten“.

Else Kröner-Fresenius-Stiftungslehrstühle

Eine weitere, schon fast seit den Anfängen der Stiftung gepflegte Säule des Aus- und Fortbildungsprogramms der Else Kröner-Fresenius-Stiftung sind Stiftungslehrstühle. Die Idee dazu entstand nach den Umwälzungen des Jahres 1989. Durch die Finanzierung von Personalstellen an Universitäten sollte die Forschung in Mittel- und Ostdeutschland gefördert werden. In der Stiftung sah man aber schnell ein, dass die Einrichtung von Stiftungsprofessuren nur an Institutionen sinnvoll wäre, die eine ausreichende wissenschaftliche Infrastruktur mit Laboratorien und modernen klinischen Einrichtungen besitzen, weil die Stiftung anders die Folgekosten, die aus einer solchen Förderung entstünden, kaum absehen könnte. Die EKFS nahm deshalb bald Abstand von den Plänen und konzentrierte sich lieber auf die Unterstützung von Forschungsprojekten an ostdeutschen Universitäten.¹⁸

¹⁸ Archiv EKFS: Protokoll der 8. gemeinsamen Sitzung der Testamentsvollstrecker und des Verwaltungsrats v. 30. Juli 1991, S. 15.

¹⁹ <http://ekfs.de/de/wissenschaftliche-projektfoerderung/stiftungsprofessuren.html> (9. Dezember 2011).

Stiftungslehrstühle sollten erst einmal nur in den alten Bundesländern eingerichtet werden. Den Anfang machte die „Else Kröner-Stiftungsprofessur für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Gastroenterologie und klinische Ernährung“ an der Frankfurter Universität unter der Leitung von Prof. Dr. Wolfgang Caspary. Die Stiftung finanzierte sieben Jahre lang die Stelle des Ernährungsmediziners und Ökotrophologen Prof. Dr. Dr. Jürgen Stein.

Seither schreibt die EKFS ganz unregelmäßig und immer ausgehend von einem besonders innovativen, noch nicht ausreichend in den Fakultäten verankerten Thema Stiftungsprofessuren aus. Eine aktuelle Stiftungsprofessur trat im Juni 2009 Prof. Dr. Christoph Alexiou an der Universität Erlangen-Nürnberg an. Ziel seiner Arbeit wird es in den nächsten Jahren sein, die Möglichkeit einer neuen Tumorbehandlung zu prüfen. Diese neue Behandlungsmethode sieht die Verabreichung von mit Wirkstoff beladenen Nanopartikeln in die Blutbahn vor, wo sie mithilfe elektromagnetischer Felder im Tumor angereichert werden sollen. In Zukunft sollen Krebsmedikamente so wirksamer, punktgenauer und mit weniger Nebenwirkungen eingesetzt werden können.¹⁹

In den vergangenen vier Jahren ist es der Else Kröner-Fresenius-Stiftung gelungen, ihre Nachwuchsförderung deutlich zu stärken. Sie deckt über die Vergabe von verschiedensten Preisen, Stipendien, Kollegs und Stiftungslehrstühlen alle Bereiche der medizinischen Forschung ab. Eine Besonderheit daran ist zudem, dass die Stiftung für nahezu jeden Studien- / Karriereabschnitt eines Mediziners eigene Finanzierungsmöglichkeiten anbietet – von den studienbegleitenden Promotionskollegs für Studenten über Postgraduiertenförderung bis hin zu den Exzellenzstipendien und Stiftungslehrstühlen für habilitierte Mediziner.

8 — Humanitäre Förderprojekte

SOZIALES ENGAGEMENT war für Else Kröner sehr wichtig. Im Unternehmen Fresenius versuchte sie zu helfen, wenn Mitarbeiter persönliche Probleme hatten. Auf ihre Initiative ging es zurück, dass das Unternehmen in Entwicklungsländern Hilfsprojekte startete. Sie übernahm auch immer wieder Patenschaften für Kinder in Südamerika, denen sie die Ausbildung finanzierte. Nicht zuletzt aus ihrem sozialen Antrieb heraus gründete sie 1983 die gemeinnützige Else Kröner-Fresenius-Stiftung, zu deren Aufgabe es gehört, neben den medizinisch-wissenschaftlichen auch humanitäre Projekte zu fördern.

Seit ihrem Bestehen hat die Stiftung zahlreiche humanitäre Projekte unterschiedlichster Ausrichtung gefördert, wobei das Engagement der EKFS in den vergangenen Jahren stark zugenommen hat. Seit 2006 betreut Dr. Carolin Kröner als Beauftragte für humanitäre Projekte innerhalb der Stiftung die vielfältigen Projekte und ist Ansprechpartnerin für Antragsteller. In den vergangenen fünf Jahren wurden so 78 Projekte in 39 Ländern weltweit unterstützt. Mit dem Ziel, humanitäres Engagement in Entwicklungsländern zu honorieren und Projektleiter für ihr großes Engagement auszuzeichnen, wurde 2008 der „Medizinisch-humanitäre Förderpreis der Else Kröner-Fresenius-Stiftung“ ins Leben gerufen. Die mit 50 000 Euro dotierte Auszeichnung wird alle zwei Jahre vergeben und prämiert bis zu drei besonders vorbildliche Projekte, die der Verbesserung der medizinischen Lehre oder der Verbesserung der Patientenversorgung in Entwicklungsländern dienen.¹

Friends of Padhar Germany e. V.

Eines der ersten Projekte, das mit dem „Medizinisch-humanitären Förderpreis der Else Kröner-Fresenius-Stiftung“ ausgezeichnet wurde, war 2008 eine Initiative der gemeinnützigen „Friends of Padhar Germany e. V.“. Der von Kieler Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen ins Leben gerufene Verein kooperiert bereits seit Jahren mit einem kleinen indischen Missionskrankenhaus im zentralindischen Bundesstaat Madhya Pradesh. Der erste Kontakt zu der indischen Heilanstalt kam durch Thomas Kreuzsch zustande, der dort 1976 im Rahmen einer achtwöchigen Auslandsfamulatur arbeitete.

¹ Vgl.: <http://ekfs.de/de/medizinisch-humanitaere-projektfoerderung/foerderpreis.html> (18. Oktober 2011).

Die „Friends of Padhar e. V.“ sind ein Verein Kieler Zahnmediziner und Kieferchirurgen, die einmal im Jahr kostenlose Operationen in einem kleinen Missionskrankenhaus in Padhar, Indien, durchführen. Die EKFS würdigte das Engagement des Vereins 2008 mit der Verleihung des „Medizinisch-humanitären Förderpreises“ in Höhe von 50 000 Euro.



- 2 www.friends-of-padhar.de (18. Oktober 2011).
- 3 Ebd.

Angesichts der schlechten Ausstattung der zahnmedizinischen Abteilung des Krankenhauses bemühte er sich um Spenden, um die Lage zu verbessern. Zwei Jahre später hatte er genug Zuwendungen erhalten, um eine gebrauchte zahnmedizinische Behandlungseinheit aus Kiel nach Indien überstellen zu können. Kreuzsch engagierte sich ferner dafür, dass seitdem regelmäßig Mediziner der Kieler Kliniken Praktika und Famulaturen in Padhar ableisten. Im Jahr 1994 gelang es, eine Gruppe aus Zahnmedizinern, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen und Anästhesisten zusammenzustellen, die in Indien erfolgreich Spaltoperationen an Patienten durchführten, die sich die Behandlung selbst nicht leisten konnten. Parallel dazu leiteten die Chirurgen ihre indischen Kollegen in der Durchführung solcher Operationen an. Das Projekt war damals so erfolgreich, dass seitdem die „Friends of Padhar“ – ehemalige Famulanten und Freunde des Padhar Krankenhauses – jedes Jahr für zwei Wochen nach Indien fliegen und Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten operieren. Das Team bringt alle Medikamente, Instrumente und Materialien für seine Einsätze mit und übernimmt die Kosten für den stationären Aufenthalt der Patienten.²

Ein weiteres Ziel des Vereins besteht darin, betroffene Familien über die Behandlungsmöglichkeiten aufzuklären und vor allem indische Chirurgen auszubilden. Seit 1994 haben die Mitglieder des Vereins über 1 400 Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten im Alter zwischen ein und 63 Jahren operiert. Das Padhar Krankenhaus wurde zudem unter anderem mit einem Operationsmikroskop, neuen Operationslampen, einer Kaltlichtstirnlampe und Medikamenten ausgestattet.

Die Preissumme des „Medizinisch-humanitären Förderpreises“ von 50 000 Euro verwendete „Friends of Padhar“ für den Kauf neuer medizintechnischer Ausstattung wie eines Röntgengeräts, eines Elektrokauters und mehrerer Beatmungsmaschinen. Außerdem konnten die Räume des Krankenhauses in Padhar renoviert werden und der 16. OP-Einsatz der Ärzte in Indien finanziert werden. Während ihres zehntägigen Aufenthaltes behandelten die Ärzte 88 Patienten in insgesamt 118 Operationen.³



In den Jahren 1994 bis 2011 wurden knapp 1400 Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten operiert.

Mercy Ships Initiativen

Eine andere humanitäre Organisation, die in größerem Umfang wiederherstellende plastisch-chirurgische Operationen in zahlreichen Entwicklungsländern durchführt, ist der Verein „Mercy Ships“. Mit ihren ehrenamtlichen Mitarbeitern unterhält die internationale christliche Hilfsorganisation seit 1978 Krankenhausschiffe, die medizinische Einsätze in Entwicklungsländern durchführen. Neben der reinen medizinischen Hilfe unterstützt „Mercy Ships“ mit gezielten Bau- und Landwirtschaftsprojekten sowie Ausbildungsprogrammen die Bevölkerung in den jeweiligen Projektländern. Die EKFS förderte „Mercy Ships“ erstmals im Jahr 2007, als das Krankenhausschiff „Africa Mercy“ eine neue Apotheke benötigte. Seitdem hat die Stiftung auch weitere Projekte finanziell unterstützt – so zum Beispiel 2008, als es darum ging, das Projekt „Restoring Hope to Survivors of Trauma and Disease: Liberia“ durchzuführen.⁴

⁴ Archiv EKFS: Mercy Ships Projektantrag Liberia v. 4. März 2008.

Der Anlass zu diesem Projekt war die Lage traumatisierter Menschen in dem westafrikanischen Land Liberia, in dem 2003 ein 14-jähriger blutiger Bürgerkrieg endete, dem 250 000 Menschen zum Opfer fielen und währenddessen mindestens eine Million Menschen aus ihrer Heimat vertrieben wurden. Heute schätzen Hilfsorganisationen, dass durch den Krieg etwa 40 Prozent der Liberianer traumatisiert sind und an posttraumatischen Belastungsstörungen oder Depressionen leiden. Gleichzeitig gibt es im ganzen Land und für 3,5 Millionen Menschen nur eine einzige Psychiatrie und nur einen Psychiater, einen Psychologen und keine psychiatrische Krankenschwester.

Aus diesem Grund bat der liberianische Gesundheitsminister Edward Gblee im Jahr 2007 die gemeinnützige Organisation „Mercy Ships“, seinem Land beim Aufbau eines psychosozialen Versorgungsnetzes behilflich zu sein. Zwar hatten in der Vergangenheit bereits verschiedene NGOs wiederholt psychologisch geschultes Personal nach Liberia entsandt, um Betroffene zu behandeln. Die Projekte waren aber immer nur von kurzer Dauer und konnten nach Abzug der Organisationen nicht aufrechterhalten werden.

In Liberia beteiligte sich die EKFS an der Finanzierung zum Aufbau eines psychosozialen Netzes. Dazu zählte auch die regelmäßige Teilnahme Dr. Lyn Westmans an einer Radiofragestunde zum Thema psychische Krankheiten.



ten werden, denn es gab weiterhin kein geschultes liberianisches Personal. Hier setzte nun „Mercy Ships“ an: Um den Aufbau eines psychosozialen Netzes in Liberia voranzutreiben, führte die Organisation Aus- und Fortbildungsmaßnahmen auf mehreren Ebenen durch: In der Stadt Monrovia und in ihrem Umland führte „Mercy Ships“ Schulungen für Gesundheitsshelfer durch, in denen diese den Umgang mit psychisch kranken Patienten erlernten. Außerdem wurden Ärzte in den Grundlagen der Psychotherapie unterwiesen. Da in Liberia medizinische Dienste teuer und auf dem Land ohnehin nur schwer zugänglich sind, suchte „Mercy Ships“ den Kontakt zu Pastoren und Kirchenmitarbeitern, die in therapeutische Tätigkeiten eingewiesen wurden und in Zukunft helfen sollen, schwere Fälle psychischer Störungen zu erkennen und an Ärzte zu vermitteln. Themen der Schulungen waren das Durchführen von Anti-Aggressionstrainings, das Erkennen von psychischen Störungen, darunter Psychosen, bipolare Störungen, Schizophrenie, Delirium und Demenz sowie der Umgang mit HIV-Infektionen bzw. AIDS, Drogenmissbrauch und Sucht, einschließlich therapeutischer Ansätze.

Ein besonderer Schwerpunkt der Schulungen lag im Bereich Epilepsie. In Teilen Liberias leiden bis zu 5 Prozent der Bevölkerung an Epilepsie. Behandlungsmöglichkeiten sind in Liberia jedoch nahezu unbekannt. Dies wiegt umso schwerer, weil Betroffene häufig als geisteskrank oder von bösen Geistern besessen angesehen und daher aus der Gesellschaft ausgeschlossen und sich selbst überlassen werden. Insgesamt benötigte „Mercy Ships“ für die Durchführung der Schulungen 118 382 Euro. Die EKFS beteiligte sich an dem Projekt mit einer Teilfinanzierung in Höhe von 45 793 Euro.

Im Jahr 2009 unterstützte die EKFS abermals ein Projekt der „Mercy Ships“, dieses Mal im westafrikanischen Benin. Die Dringlichkeit des Projekts war offensichtlich. In Benin ist die Arztdichte sehr niedrig: Auf 100 000 Einwohner kommen nur vier Ärzte. Die unzureichende medizinische Versorgung lässt Krankheiten, die in Industriestaaten leicht zu kurieren wären, wie gutartige Tumore und Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, bei Kindern und



Für die Mercy Ships-Initiative in Togo stellte die EKFS 65362 Euro zur Verfügung. Mit dem Geld konnte Patienten wie Jean geholfen werden, der jahrelang mit einer sieben Kilo schweren Nackengeschwulst leben musste.

Erwachsenen zu lebensbedrohlichen Gefahren werden. Neben den rein gesundheitlichen Auswirkungen ihrer Krankheit wie Schmerzen und Missbildungen, leiden die Betroffenen zudem unter den Reaktionen ihrer Mitmenschen: Viele von ihnen werden beschimpft, gemieden und ausgegrenzt.⁵

Anfang 2009 fuhr das Krankenhausschiff „Africa Mercy“ die Küste von Benin an, die es im Februar des Jahres erreichte. „Mercy Ships“ plante während des Aufenthalts in Benin, mehrere hundert Menschen zu operieren. Im Mittelpunkt sollten dabei rekonstruktive chirurgische Eingriffe stehen. Da dieser Aufenthalt nicht vollständig aus eigenen Mitteln bestritten werden konnte, wandte sich die Organisation erneut an die EKFS, die 45 000 Euro für das Vorhaben zur Verfügung stellte.

Nachdem die „Africa Mercy“ vor Anker gegangen war, wurden zunächst geeignete Operationskandidaten ausgewählt. Dank der zur Verfügung gestellten Mittel war es möglich, dass „Mercy Ships“ alle Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte behandeln konnte und keiner abgewiesen werden musste. Insgesamt konnten mehr als 550 Patienten operiert werden. Neben diesen Spaltoperationen korrigierten die Chirurgen vor allem Leistenbrüche und entfernten gutartige Tumore. In allen Fällen ist es notwendig, dass die Patienten in der Nachsorgephase gut untergebracht sind und die sie begleitenden Familienmitglieder in Schiffsnähe wohnen können. Patienten und Familien kamen zum Teil aus weit entfernten Gegenden im Landesinneren und brauchten eine Unterkunft. Aus diesem Grund richtete die Organisation einen Kilometer vom Hafen entfernt das „Mercy Ships Hospitality Center“ ein.

Der nächste „Mercy Ships“-Einsatz, der von der EKFS unterstützt wurde, führte die „Africa Mercy“ nach Lomé, der Hauptstadt des westafrikanischen Landes Togo. Von Frühjahr bis Herbst 2010 ging das Schiff an der togolesischen Küste vor Anker, sodass auch hier Menschen operiert werden konnten. Für „Mercy Ships“ war es bereits der vierte Einsatz in Togo. Die Organisation hatte daher einen guten Überblick über die Situation im Land und die häufigsten Krankheitsbilder. Besonders häufig sind beispielsweise Verbrennungen, da in Togo in den meisten Haushalten noch immer über

⁵ Archiv EKFS: Mercy Ships: Outlook of Hope: Final Report Providing Reconstructive Surgery and Training. Benin. 3. Dezember 2009.

Während des Mercy Ships Aufenthaltes in Togo konnte die Nackengeschwulst vollständig entfernt werden.



6 Archiv EKFS: Schreiben Doris Rypke, Mercy Ships an EKFS v. 16. März 2010.

offenem Feuer gekocht wird. Dadurch kommt es immer wieder zu Unfällen mit schweren Verletzungen: Kinder stolpern und stürzen mit dem Gesicht ins Feuer, Frauen verbrennen sich beim Kochen Hände und Arme. Da die medizinische Versorgung in Togo schlecht ist und auch die wirtschaftliche Situation der meisten Familien einen Arztbesuch nicht zulässt, bleiben selbst schwerste Verbrennungen unbehandelt. Das führt während der Heilung zur Bildung von Narbengewebe, was in vielen Fällen verheerende Folgen hat: Gliedmaßen werden unbeweglich oder Gesichter werden entstellt. Das wiederum führt dazu, dass Kinder nicht mehr zur Schule gehen und Erwachsene nicht mehr arbeiten, weil sie unter der Stigmatisierung ihrer Entstellung leiden. Soziale Isolation und Ausgrenzung sind die Folgen.⁶

„Mercy Ships“ unternahm den Einsatz in Togo mit besonderen Sicherheitsmaßnahmen, denn im März 2010 standen Wahlen an, die in Togo erfahrungsgemäß mit Unruhen einhergehen. Die vorbereiteten Notfallpläne mussten dann aber doch nicht zum Einsatz kommen: Abgesehen von Masendemonstrationen blieb die Lage erfreulich ruhig.

Die Arbeit der Chirurgen kam dieses Mal 71 Patienten, darunter 34 Kindern, zu Gute. Insgesamt wurden 190 Operationen durchgeführt. Während der Operationen wurden auch togolesische Chirurgen ausgebildet: Sie wurden an Bord des Schiffes in der Durchführung von Spaltoperationen unterwiesen und assistieren bei allen anderen Eingriffen. Die EKFS stellte für das Projekt 65.362 Euro zur Verfügung. Neben den korrigierenden Eingriffen bei Verbrennungsoptionen und einigen Spaltoperationen entfernten die Ärzte auf der „Africa Mercy“ auch wieder zahlreiche gutartige Tumore von zum Teil enormen Ausmaßen.

Der Einsatz von „Mercy Ships“ 2010 in Togo stellte die Organisation vor neue strukturelle Herausforderungen: Es stand von vorneherein fest, dass die „Africa Mercy“ im Herbst und Winter zu Reparaturarbeiten nach Südafrika gebracht werden musste. Schon einige Zeit kämpfte die Besatzung mit zwei alten Generatoren, deren Vibrationen die Abläufe im Operationssaal und auf der Intensivstation störten. In Südafrika sollten sie gegen



Das „Hilfswerk Austria International“ ließ das Krankenhaus in St. Louis du Nord in Containerbauweise errichten, damit bei Bedarf leicht angebaut werden kann. Die EKFS unterstützte das Vorhaben mit 800 000 Euro.

zwei neue leisere und sparsamere Generatoren ausgetauscht werden. Für den Togo-Aufenthalt bedeutete das eine maximale Dauer von nur sieben Monaten. Um möglichst viele Patienten operieren zu können und immer genügend freie Betten zur Verfügung zu haben, mussten die bereits behandelten Patienten schneller als sonst fit gemacht werden. Gleichzeitig durfte niemand zu früh entlassen werden, um das Infektionsrisiko nicht unnötig zu erhöhen und den Behandlungserfolg zu gefährden. Gerade bei Patienten mit plastisch-chirurgischen Eingriffen rechnet man normalerweise postoperativ mit einem zweiwöchigen stationären Aufenthalt. Da viele Patienten von weit her kamen und in ärmlichen Verhältnissen lebten, achteten die Ärzte darauf, sie so lange unter Beobachtung zu haben, bis alle Wunden abgeheilt waren. Auch in Togo profitierten „Mercy Ships“ daher wieder von der Einrichtung eines eigenen Gästehauses, wo Patienten in der Nachsorgephase mit ihren Familien gut untergebracht werden konnten. Es wurde ein Shuttleservice eingerichtet, der die Patienten zu Untersuchungen und Verbandswechseln zum Schiff brachte.

7 UN News Centre:
Haiti two Years After the
Earthquake: UN Response v.
6. Januar 2012.

Krankenhausbau in Haiti

Am 12. Januar 2010 erlebte Haiti das schlimmste Erdbeben seiner Geschichte. 316 000 Menschen kamen dabei ums Leben, weitere 310 000 wurden verletzt und insgesamt 1,85 Millionen wurden durch die Katastrophe obdachlos. Etwa ein Drittel der haitianischen Bevölkerung war somit unmittelbar von dem Erdbeben betroffen. Die auch zuvor schon marode Infrastruktur des Landes kam so gut wie vollständig zum Erliegen.⁷

Eine Organisation, die sich weit über die kurzfristige Katastrophenhilfe hinaus für den nachhaltigen Wiederaufbau in Haiti engagiert, ist das „Hilfswerk Austria International“ (HWA). Die gemeinnützige Organisation aus Wien führt derzeit 80 Hilfsprojekte in 30 Ländern durch und konzentriert sich in ihrer Arbeit vor allem auf Soforthilfe, die den Betroffenen langfristigen Nutzen bringen soll.

Nach dem Erdbeben in Haiti bewarb sich das HWA bei der Else Kröner-Fresenius-Stiftung um die Teilfinanzierung von zwei Projekten in Haitis

8 Vgl. <http://hwa.hilfs-werk.at> (28. September 2011).

Nordwestprovinz. In der Stadt St. Louis du Nord sollte bis Dezember 2010 ein neues Krankenhaus gebaut werden, in dem innerhalb eines weiteren Jahres unter Aufsicht des HWA der Mitarbeiterstab angeleitet und weitergebildet werden sollte. Haiti Nordwestprovinz zählte auch vor dem Erdbeben schon zu den ärmsten Gegenden des Landes. Im Januar 2010 setzte dann aber ein Flüchtlingsstrom aus der schwerer betroffenen Gegend rund um die Hauptstadt Port-au-Prince in den Nordwesten ein, woraufhin das ohnehin sehr schwache dortige Gesundheitssystem kollabierte. Deshalb beschloss das HWA, dass die humanitäre Hilfe gerade hier ansetzen sollte, um die medizinische Versorgung der Menschen nachhaltig zu verbessern.

Das HWA traf eine Absprache mit den lokalen Behörden: Wenn das HWA für den Bau und die Einrichtung eines Krankenhauses sorgen würde, sollte das Gesundheitsministerium garantieren, es später zu übernehmen und weiter zu betreiben. Außerdem sollte die Stadt ein geeignetes Grundstück zur Verfügung stellen. Schließlich versprachen die Verantwortlichen von St. Louis du Nord, auch für die Sicherheit der Arbeiter zu sorgen, wozu auch die 24-Stunden-Bewachung der Baustelle gehörte.

Die EKFS stellte zur Unterstützung des Projekts für beide Projektphasen insgesamt 800 000 Euro zur Verfügung. Daraufhin plante das HWA in Zusammenarbeit mit dem Unternehmen Fresenius VAMED, das im Klinikbau tätig ist, das Krankenhaus. Um die Kosten möglichst gering zu halten und um eine spätere Erweiterung zu ermöglichen, wurde das Krankenhaus in Containerbauweise errichtet. Die Bauarbeiten wurden von einer spanischen Baufirma organisiert und von haitianischen Arbeitern ausgeführt. Bis zur Fertigstellung des Krankenhauses waren sieben Schiffsladungen Material nötig.

Am 7. Februar 2011 wurde das „Hôpital Communautaire Atrichien-Haïtien“ in St. Louis du Nord feierlich eröffnet. Das Krankenhaus bietet Behandlungen in den vier Kernbereichen Innere Medizin, Gynäkologie / Geburtshilfe, Chirurgie und Pädiatrie an. Neben der ambulanten Versorgung stehen auch zwanzig Betten für stationäre Aufenthalte zu Verfügung. Die technische Ausstattung umfasst ein Röntgengerät, Labordiagnostik, Beatmungsgeräte, ein Generatorhaus und eine Wasseraufbereitungsanlage.

Die EKFS wird das Krankenhaus zu Aus- und Fortbildungszwecken noch mindestens ein Jahr lang mit einem Arzt unterstützen und auch Verbrauchsmaterialien finanzieren.

Die Bedeutung, die der Bau des Krankenhauses für die Bevölkerung von St. Louis du Nord hat, brachte der Bürgermeister Estima Gaston zum Ausdruck, als er bei der Eröffnungsfeier sagte: „Meine Füße berühren den Boden nicht, so sehr freue ich mich.“⁸

Save the Children in Ruanda

Bereits drei Jahre zuvor hatte die EKFS einen Krankenhausbau in Ruanda in Kooperation mit der Hilfsorganisation „Save the Children“ unterstützt. „Save the Children“ ist ein im Jahr 1919 in England gegründeter gemeinnütziger Verein, der sich für die Rechte von Kindern auf der ganzen Welt einsetzt. In mittlerweile 120 Ländern leisten Mitarbeiter von „Save the Children“ Katastrophen- und Entwicklungshilfe. Seit dem Ende des Bürgerkrieges 1994 ist der Verein auch in Ruanda tätig.⁹

Während des Genozids starben in Ruanda innerhalb von 100 Tagen fast eine Million Menschen. Das entspricht einem Siebtel der damaligen ruandischen Bevölkerung. Eine direkte Folge des Krieges sind die vielen Waisen – bis heute beträgt ihre Zahl noch etwa eine Million – die sich allein durchschlagen oder in den 45 000 bis 60 000 Minderjährigenhaushalten leben. In den vergangenen 18 Jahren gelang es Ruanda zwar, seine Wirtschaft und Infrastruktur wieder aufzubauen, gerade im Bildungs- und Gesundheitssektor hat das Land aber noch erheblichen Nachholbedarf. Unter anderem wurden im Krieg fast alle medizinischen Einrichtungen zerstört. Nicht alle davon konnten ersetzt werden, weshalb das Netz aus Krankenhäusern und Kliniken in Ruanda in vielen Distrikten viel zu schwach ist, um die gesamte Bevölkerung medizinisch versorgen zu können.

Hinzu kommt, dass im Jahr 1996 medizinische Leistungen gebührenpflichtig wurden. Es zeigte sich, dass sich direkt danach die Inanspruchnahme von ärztlicher Hilfe um die Hälfte verringerte. Eine Verbesserung sollte hier die 1999 eingeführte gesetzliche Krankenversicherung bringen: Für einen fixen Beitragssatz werden alle Bürger kostenlos behandelt. Allerdings ist auch dieser Beitrag für die arme Bevölkerung noch zu hoch, weshalb viele Ruander keine Krankenversicherung abschließen können.

Ohne Versicherungsschutz ist der Besuch beim Arzt aber häufig zu teuer. Außerdem sind die Wege zu den Gesundheitszentren lang und die öffentlichen Transportmittel für Arme nicht bezahlbar. Deshalb bringen in ländlichen Gegenden immer noch 82 Prozent der Frauen ihre Kinder ohne professionelle Geburtshilfe zu Hause zur Welt. Dass dies in der Tat an den hohen Kosten liegt, wurde von „Save the Children“ in einer Studie bestätigt: Dort, wo das medizinische Netz besser ausgebaut ist, sodass die Patienten die Kliniken zu Fuß erreichen können, war die Zahl der Hausgeburten deutlich niedriger. Daher strebt der Verein eine Verbesserung der medizinischen Versorgung in Ruanda durch den Bau neuer Kliniken an. Gleichzeitig müsste das staatliche Versicherungssystem so ausgebaut werden, dass sich jeder Bürger eine Krankenversicherung leisten kann.

Im Jahr 2008 rief „Save the Children“ die Initiative „Providing Quality Healthcare in Rwanda“ ins Leben. Das Projekt konzentriert sich auf die beiden Distrikte Burera und Gucumbi in der Nordprovinz des Landes, weil dort

⁹ Archiv EKFS: Antrag für die Förderung unseres Projekts „Providing Quality Healthcare in Rwanda“ v. 4. September 2008.

die medizinische Versorgung am schlechtesten ist. Im Distrikt Burera lebten zu diesem Zeitpunkt 336 669 Einwohner ohne ein einziges Krankenhaus. Im Falle von Geburtskomplikationen beispielsweise gab es keine Möglichkeit, einen Kaiserschnitt durchzuführen. In nur 12 von insgesamt 17 Verwaltungsbezirken existierte eine Gesundheitsstation. De facto arbeiteten nur sieben Ärzte in Burera, dazu einige Krankenschwestern, Labortechniker und traditionelle Heilpraktiker, es gab aber keine einzige professionell ausgebildete Hebamme. Für ein einigermaßen gutes Verhältnis von Bevölkerungszahl zu Medizinern bräuchte Burera noch mindestens 36 weitere Ärzte. Im Distrikt Gucumbi war die Situation ähnlich, allerdings existierte hier bereits ein funktionierendes Krankenhaus.

Innerhalb von vier Jahren sollen in diesen beiden Distrikten vier große Ziele zur allgemeinen Verbesserung der medizinischen Versorgung realisiert werden: Bestehende Gesundheitszentren sollen ausgebaut, weiteres Personal eingestellt und das bestehende Personal geschult werden. Dazu gehört nicht nur die Fortbildung auf medizinischem Gebiet, sondern auch die Etablierung von Notfallplänen und die Verbesserung von Management- und Verwaltungskennnissen. Das zweite Ziel besteht darin, das medizinische Angebot auszubauen und den Zugang zu Gesundheitseinrichtungen zu erleichtern. Dazu sollen in jedem Distrikt in fünf Gesundheitszentren Kreißsäle renoviert oder neu gebaut und ausgestattet werden. Außerdem soll das medizinische Personal das Durchführen von Kaiserschnitten lernen, das später in jedem der Gesundheitszentren etabliert werden soll. Auch innerhalb der Gemeinden hat man sich ein Ziel gesetzt: Hier sollen Mütter über die Bedeutung des Stillens aufgeklärt werden, um einer Fehl- und Mangelernährung der Kinder vorzubeugen. Kinder-, Jugend- und Frauengruppen sollen aktiv an der Verbesserung der gesundheitlichen Situation in ihrer Gemeinde teilnehmen, indem sie Aufklärungsarbeit leisten. Das vierte Ziel schließlich richtet sich an Politik und Verwaltung. In Zusammenarbeit mit dem Gesundheitsministerium soll armen Menschen der Zugang zu medizinischen Diensten im Rahmen einer „pro-poor policy“ erleichtert werden.

Zur Realisierung dieser Ziele beantragte „Save the Children“ bei der EKFS eine Fördersumme von 125 000 Euro. Das Geld wurde für ein erstes Projektjahr verwendet. In dieser Zeit konnte schon viel erreicht werden: Unter anderem konnten 36 Mitglieder des „Burera District Health Teams“ medizinisch fortgebildet werden. Ferner bot „Save the Children“ auch Weiterbildungen in den Bereichen Finanzmanagement, Buchhaltung und Bedarfsanalyse an. Rechtzeitig vor dem UN-Gipfel im September 2008 startete „Save the Children“ eine große Aufklärungskampagne in Gahunga, mit der die Verantwortlichen in der Politik an die Umsetzung der Millenniumsziele erinnert werden sollten. An den Veranstaltungen beteiligten sich mehr als 3 000 Kinder-, Jugend- und Frauenorganisationen. Außerdem wurden die geplanten Kreißsäle und Mutter-Kind-Stationen fertiggestellt. Die reno-

vierten Stationen bieten den Frauen während der Geburt ein Mindestmaß an Privatsphäre und sind mit sanitären Anlagen ausgestattet.

Ein weiterer Erfolg des ersten Projektjahres war die Eröffnung eines neuen Gesundheitszentrums in Gahunga. Gahunga liegt im Distrikt Burera. In der Stadt leben 30 000 Menschen, hinzu kommen die Bewohner der umliegenden Dörfer. Trotzdem gehörte Gahunga zu den fünf Verwaltungsbezirken in Burera, die über keine medizinische Einrichtung verfügten. Die Bewohner von Gahunga mussten bei Notfällen Fußmärsche von mindestens zwei Stunden auf sich nehmen, um die nächste Krankenstation zu erreichen. Bereits am ersten Tag nach der Eröffnung kamen mehr als 60 Mütter und Kinder in die neue Klinik.

Austauschprogramm Jimma University und LMU

Die Verbesserung der medizinischen Versorgung eines Landes kann auf vielfältige Weise erfolgen. Nicht immer ist dafür der Bau neuer Krankenhäuser nötig. Das beweist das Beispiel von Prof. Dr. Matthias Siebeck, der eine Fortbildungsinitiative für äthiopische Medizinstudenten und Ärzte ins Leben gerufen hat. Seit 2002 bietet er an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München regelmäßig ein Austauschprogramm für Medizinstudenten im Praktischen Jahr an. Der Austausch wird zusammen mit der äthiopischen Partneruniversität in Jimma veranstaltet, die eine kleine Gruppe geeigneter Studenten auswählt, an dem vierwöchigen Programm teilzunehmen.¹⁰

Der Austausch ist nur realisierbar, wenn den äthiopischen Teilnehmern durch ihren Besuch in München keine Kosten entstehen. Deshalb war das Programm Prof. Dr. Siebecks von Anfang an auf Fördergelder angewiesen. Bis 2009 wurde das Projekt von der Stiftung „Menschen für Menschen“ unterstützt. Als diese Förderung regulär auslief, wandte sich Siebeck an die EKFS, um die Kosten für Flug, Unterkunft, Reisekranken- und Haftpflichtversicherung und einen Tagessatz von 24 Euro für Verpflegung und öffentlichen Nahverkehr für sechs äthiopische Studenten zu beantragen. Sowohl die Reisekranken- als auch die Haftpflichtversicherung sind obligatorisch, wenn man ein Visum für Deutschland beantragt.

Die Stiftung bewilligte für das Projekt die beantragten 12 360 Euro, so dass die sechs äthiopischen Studenten im November 2009 nach München reisen konnten.

Die Studentinnen und Studenten bekamen die Möglichkeit, sich einen Eindruck vom Alltag in der Chirurgischen Klinik des Innenstadtklinikums zu machen. Dabei durften sie Schwerpunkte nach ihren eigenen Interessen setzen und sich Stationen aussuchen. Jeden Morgen wurden die Teilnehmer einer Station der Klinik zugewiesen, auf der sie an Besprechungen, Patientenvisiten und Operationen teilnehmen konnten und zum Teil auch assistierten. Die Nachmittage gliederten sich in 90-minütige

10 Archiv EKFS: Förderantrag Matthias Siebeck v. 22. Februar 2009.

Theoriesitzungen zu den Bereichen Chirurgie und Innere Medizin. Außerdem wurden Seminare in PBL angeboten, dem praxisbasierten Lernen, bei dem die Studenten in Fallstudienbesprechungen Lösungswege für medizinische Probleme erlernen. Diese Vorgehensweise ist in Äthiopien noch weitgehend unbekannt und soll mithilfe des Austausches an den Kliniken eingeführt werden. Andere Seminare beschäftigten sich mit dem Erlernen einer speziellen Software, mit der Patientenakten verwaltet werden können.

An einem Tag machte die Gruppe einen Ausflug in die Einsatzzentrale der Feuerwehr München, in der sie Einzelheiten zur Notfallmedizin kennenlernten und Rettungsübungen durchführten. Einer der Studenten zeigte sich besonders angetan vom deutschen System der Rettungskräfte, bei dem Feuerwehr und Sanitäter im Einsatz Hand in Hand arbeiten und nicht als zwei strikt voneinander getrennte Institutionen auftreten.¹¹

Um die Freizeitaktivitäten der äthiopischen Studenten kümmerten sich die deutschen Austauschstudenten, die bereits kurz zuvor in Äthiopien gewesen waren. Sie bemühten sich, den ausländischen Gästen die deutsche Kultur auf so vielfältige Art wie möglich näherzubringen. So standen etwa Ausflüge zum Schloss Neuschwanstein, Opernbesuche und Grillabende auf dem Programm.

Alle Studenten bekräftigten in ihren Abschlussberichten, dass ihnen der Austausch nicht nur auf fachlicher Ebene viel gebracht habe – hier beeindruckte sie besonders die professionelle Ausstattung der Operationssäle und die Arbeitsdisziplin der deutschen Mediziner –, sondern dass er für sie persönlich zu einer großen Entwicklung beigetragen habe. So schreiben ausnahmslos alle von der Pünktlichkeit der Deutschen, die das zeitgenaue Erscheinen bei Besprechungen und deren zügige Abwicklung beinhaltet, und von der guten Organisation der Klinik.

Das Projekt von Matthias Siebeck zeichnet sich insbesondere auch durch eine qualifizierte und regelmäßige Evaluation der tatsächlichen Projekteffekte aus.

Renovierungs- und Fortbildungsmaßnahmen in der Gebietsklinik Czernowitz

Ein ähnliches Austauschprogramm unterhält die Universität Lübeck seit vielen Jahren mit der Bukowinischen Staatlichen Medizinischen Universität und dem akademischen Lehrkrankenhaus der onkologischen Gebietsklinik Czernowitz. Czernowitz ist eine ehemalige habsburgische Metropole am Fluss Pruth in der Bukowina. Die onkologische Gebietsklinik für den Verwaltungsdistrikt Czernowitz ist Anlaufstelle für 920 000 Einwohner. Hier werden bösartige Krebserkrankungen des Abdomens, der weiblichen Geschlechtsorgane oder der Haut therapiert. Die Klinik besitzt 240 Betten und führt im Jahr etwa 6 000 Behandlungen und 1 500 Operationen durch.



Die Gebietsklinik Czernowitz benötigte dringend eine modernere medizintechnische Ausstattung. Die EKFS beteiligte sich mit einer Summe in Höhe von 39281 Euro.

Seit einigen Jahren unterhält der Arbeiter-Samariter-Bund in Czernowitz einen Ortsverband, der das deutsch-ukrainische Austauschprogramm unterstützt. Unter anderem wurden bereits Teile des Krankenhauses saniert.

Im Sommer 2007 reisten die Antragsteller Prof. Dr. Karl Friedrich Klotz und Dr. Carolin Roßbach mit einer Delegation des ASB nach Czernowitz, um Möglichkeiten weiterer Sanierungsarbeiten auszuloten. Dabei stellte sich heraus, dass der Klinik insbesondere die räumlichen und medizintechnischen Möglichkeiten für eine adäquate postoperative Überwachung von Patienten nach schweren operativen Eingriffen fehlten. Es mangelte an Beatmungsgeräten sowie an Apparaten zur Überwachung der Herz-Kreislauf-Parameter und zur Volumentherapie.

Im Rahmen des Austauschprogramms wurde in Czernowitz ein deutsch-ukrainisches Symposium veranstaltet, das sich mit den Themen Metastasen Chirurgie, rekonstruktive Brustchirurgie und postoperative Intensivmedizin befasste. Zu diesem Anlass reisten ukrainische Mediziner aus dem ganzen Land nach Czernowitz, um sich das medizinische Know-how anzueignen.

Um diese erfolgreichen Maßnahmen – Sanierung der Klinik und Fortbildungsmaßnahmen ukrainischer Mediziner – fortsetzen und verstärken zu können, reichten Prof. Klotz und Dr. Roßbach Finanzierungsanträge bei mehreren deutschen Institutionen ein. Das Projekt umfasste die Etablierung einer Intensiv- und Überwachungseinheit zur postoperativen Nachbetreuung in der Gebietsklinik Czernowitz, die Durchführung von Hospitationen ukrainischer Anästhesisten am Universitätsklinikum Lübeck und die Veranstaltung weiterer Symposien in der Ukraine zum Thema Metastasen Chirurgie der Leber. Für die Intensivstation sollten neue Geräte angeschafft werden, die speziell auf die ukrainischen Erfordernisse abgestimmt sein mussten, das hieß konkret: Die Steckverbindungen und Gasanschlüsse mussten den ukrainischen Standards entsprechen, und die Geräte mussten kyrillisch beschriftet sein. Deshalb konnte das Klinikum Lübeck nicht einfach ausgediente deutsche Geräte spenden. Es wurden daher folgende Geräte neu angeschafft: ein Beatmungsgerät mit zwei Überwachungsmonitoren der Drägerwerke und ein Perfusor mit da-

Die Krankenzimmer der Gebietsklinik Czernowitz verfügten vor den Renovierungsmaßnahmen weder über Heizung noch Lüftung oder fließendes Wasser.



zugehörigem Verbrauchsmaterial der Firma Braun-Melsungen. Die Fresenius SE spendete zudem zwei Pumpen zur enteralen Sondenernährung. Hinzu kam die Spende von fünf Blutzuckermessgeräten, die eine Lübeckerin tätigte, nachdem sie in der Zeitung von dem Projekt gelesen hatte.

Um die Kosten für die Gerätebeschaffung, den Personaleinsatz sowie die Sanierungs- und Reisekosten bewältigen zu können, beantragten Klotz und Roßbach finanzielle Unterstützung bei der EKFS, dem ASB-Landesverband Schleswig-Holstein, dem Deutschen Akademischen Austauschdienst und der Firma Dräger. Die von der EKFS bewilligte Summe für Personal- und Sachkosten belief sich auf 39 281 Euro. Vom 23. Juni bis 20. Juli 2008 konnte der Oberarzt der Anästhesiologie, Dr. Oleksander Lyashko, in Lübeck hospitieren. Dabei konzentrierte er sich auf das Gebiet der postoperativen maschinellen Langzeitbeatmung. Er erlernte beispielsweise die Applikation einer Narkose mit Kehlkopfmaske, die er später in der Ukraine erfolgreich einfuhrte. Im Sommer 2009 hospitierte ein weiterer ukrainischer Anästhesist in Lübeck. Dr. Ivan Viznyuk beschäftigte sich mit der subkutanen Anlage von Port-Systemen zur Infusionstherapie von Tumorpatienten. Wenn auch technisch unkompliziert, konnte diese Methode bislang in der Ukraine nicht praktiziert werden.

Die Sanierungsarbeiten der kleinen Intensivstation der onkologischen Gebietsklinik Czernowitz wurden im Herbst 2008 durchgeführt. Zuvor gab es in dem Raum weder dichte Fenster noch eine funktionierende Heizung oder Zugang zu fließendem Wasser. Während der Umbauarbeiten wurden Fenster und Türen erneuert, neue elektrische Leitungen verlegt und Steckdosen eingebaut. Außerdem wurden Sauerstoffanschlüsse und eine Wasserleitung samt Waschbecken installiert, neue Heizkörper und eine kleine Klimaanlage eingebaut. Wegen Schwierigkeiten beim ukrainischen Zoll konnten die medizintechnischen Geräte erst im Frühjahr 2009 ausgeliefert werden. Bis Ende April waren dann aber alle Geräte an Ort und Stelle und die Mitarbeiter in ihre Benutzung eingewiesen.

Kurz nach der Projektbewilligung zeigte sich, dass die Umsetzung der Lebermetastasenchirurgie aufgrund verschiedener, vor allem chirurgischer

und medizintechnischer Probleme, nicht im gewünschten Maße erfolgen konnte. Zudem bestand von ukrainischer Seite nach wie vor ein großes Interesse an brusterhaltender und brustaufbauender Chirurgie bei Brustkrebspatientinnen, die nach Einschätzung der ukrainischen Ärzte leichter zu realisieren war. Im Rahmen eines zweitägigen Symposiums am 28. und 29. September 2009 vermittelten deshalb deutsche Chirurgen ihren ukrainischen Kollegen Grundlagen in der Praxis der Brustchirurgie.

Jerusalem Foundation – Arbeit im Dienste der friedlichen Koexistenz

1966 gründete der langjährige Bürgermeister von Jerusalem, Teddy Kolek, die „Jerusalem Foundation“. Die Stiftung setzt sich in der geteilten Stadt für ein friedliches Miteinander aller Ethnien ein. Zu diesem Zweck finanziert sie u. a. Gemeindezentren, Seniorenheime und Kindertagesstätten, baut Spielplätze, legt Parks an und veranstaltet Theatervorführungen und Ausstellungen.¹² Seit über 40 Jahren arbeitet die „Jerusalem Foundation“ als Vermittlerin an der Überwindung kultureller Gräben und politischer Konflikte.

¹² Vgl. www.jerusalem-foundation.org (11. Oktober 2011).

Eines ihrer Projekte gilt gehörlosen und schwerhörigen Kindern aus arabischen Familien. Weltweit ist von 1 000 Neugeborenen ein Kind schwerhörig oder gehörlos. In Jerusalem liegt diese Zahl um ein Vielfaches höher: Hier leiden 15 von 1 000 Neugeborenen an unterschiedlichen Graden von Schwerhörigkeit. Besonders betroffen ist davon die arabische Bevölkerung. Die israelischen Behörden bemühen sich, behinderte Kinder so weit wie möglich in den regulären Schulbetrieb zu integrieren. Tatsächlich werden 95 Prozent aller hörgeschädigten Kinder in Regelschulen unterrichtet, allerdings in vielen Fällen nur mit mäßigem Erfolg. Die betroffenen Kinder leiden unter ihrer Behinderung, weil sie häufig Schwierigkeiten haben, sich mitzuteilen und mit anderen Kindern zu kommunizieren. Um diese Kinder wirklich integrieren zu können, sind spezielle therapeutische Maßnahmen erforderlich, wie Sprachtherapie, Lernassistenz und auch emotionale Unterstützung, für die die Lehrer der staatlichen Schulen nicht ausreichend ausgebildet sind. Die Lehrer sind überfordert und können die therapeutischen Maßnahmen nicht durchführen.

Um hier zu helfen, gründete die „Jerusalem Foundation“ im Jahr 2005 das „Center for Arab Hearing Impaired Children“. Das Zentrum, das 2009 fünfzig Kinder betreute, liegt im Stadtteil Abu Tor. Hier leben sowohl Araber als auch Juden, und zugleich ist das Viertel von den arabischen Vierteln Jerusalems aus gut zugänglich. Die Stiftung entschied sich, das Projekt speziell auf Kinder aus arabischen Familien auszurichten, weil in Jerusalem bereits ein staatlich finanziertes Äquivalent für jüdische Kinder existierte. Außerdem können sich vor allem arabische Familien oft die privaten, kostenintensiven Angebote nicht leisten.

Nachdem das Zentrum sich bereits vier Jahre lang erfolgreich für hörgeschädigte arabische Kinder engagiert hatte, wandte sich die „Jerusalem Foundation“ im April 2009 mit der Bitte um finanzielle Unterstützung an die EKFS. Eine Evaluierung hatte ergeben, dass zu diesem Zeitpunkt 120 hörgeschädigte arabische Kinder in Jerusalem lebten, die in den regulären Schulbetrieb eingebunden waren. Das Zentrum betreute aber nur 50 von ihnen im Alter von sechs bis 17 Jahren. Der Plan sah vor, zunächst 25 weitere Kinder im Zentrum aufzunehmen. Die EKFS stellte für zwei Jahre insgesamt 100 000 Euro zur Verfügung, vor allem damit das Lernzentrum weitere pädagogische und therapeutische Mitarbeiter einstellen konnte.

Das Unterrichtsprogramm des Zentrums ist sehr breit gefächert: An vorderster Stelle steht das Ziel, die Kommunikationsfähigkeit der Kinder zu verbessern. Zu diesem Zweck wird das Gehör mit optimal angepassten Hörgeräten oder Implantaten trainiert, der Wortschatz aufgebaut und eine deutliche Artikulation geübt. In begleitenden Musik-, Theater- und Kunsttherapien lernen die Schülerinnen und Schüler außerdem alternative Arten, sich auszudrücken. In der Schule haben schwerhörige und gehörlose Kinder oft Probleme, dem Unterricht zu folgen, weil die Klassenzimmer nicht auf die besonderen Anforderungen dieser Kinder ausgelegt sind. Das „Center for Arab Hearing Impaired Children“ bietet daher Nachhilfe- und Vertiefungsunterricht in allen Fächern an, unterweist Lehrer im richtigen Umgang mit Kindern mit Behinderung und rüstet die Klassenzimmer mit Mikrofonanlagen aus, um die Akustik zu verbessern. Weitere Kurse wenden sich an die Familien der Betroffenen. In Selbsthilfegruppen und Therapiesitzungen können sich betroffene Eltern untereinander austauschen und lernen, mit der Behinderung ihrer Kinder umzugehen. Kurz: Das Angebot des Zentrums in Abu Tor ist darauf ausgelegt, den gehörlosen Kindern die Integration in die Gesellschaft und die Teilnahme am täglichen Familienleben zu erleichtern und ihnen durch die Verbesserung ihrer schulischen Leistungen ihre Zukunftschancen zu erhöhen.

Die Erfolge, die das „Center for Arab Hearing Impaired Children“ im Förderzeitraum bis 2011 erzielen konnte, sind beachtlich: Alle Kinder zeigten Fortschritte. Sie wurden selbstbewusster und entwickelten Mut zur Selbstständigkeit, fühlen sich also auch außerhalb des sicheren Rahmens des Zentrums oder der Familie deutlich wohler. Schulkinder, die zuvor auf dem sprachlichen Entwicklungsniveau von Dreijährigen stehengeblieben waren, erlangten nach zweijähriger Therapie das Niveau von Sechs- bis Siebenjährigen. Jedes Kind hatte gelernt, sich so auszudrücken, dass es auch von Außenstehenden verstanden wurde. Auch das Familienleben änderte sich zum Besseren: Viele Eltern berichteten, dass ihre Söhne und Töchter den anderen Familienmitgliedern gegenüber ruhiger wurden, seit sie gelernt hatten, sich mitzuteilen. Bei innerfamiliären Konfliktsituationen konnten die Eltern jetzt

präziser reagieren. Tatsächlich zeigten die Therapien so gute Erfolge, dass zwischenzeitlich mehrere Kinder erfolgreich aus dem Programm entlassen werden konnten.

Einen weiteren Erfolg erzielte das Zentrum an anderer Stelle: Nachdem es durch die Unterstützung zwei Jahre lang erfolgreich wirtschaften konnte, sicherte das israelische Erziehungsministerium zu, in Zukunft die Kosten für die Betreuung von 110 Kindern zu übernehmen. Zu den derzeit 63 betreuten Kindern können künftig noch 47 neue Kinder aufgenommen werden. Dabei werden alle bisherigen Therapieformen beibehalten und staatlich finanziert.

Stiftung Leben mit Krebs

Das humanitäre Engagement der Else Kröner-Fresenius-Stiftung konzentriert sich zwar in den meisten Fällen auf Projekte in Entwicklungsländern, einige Projekte wurden aber auch in Deutschland unterstützt.

Eines davon ist die „Stiftung Leben mit Krebs“ (SLMK), die 2005 Prof. Dr. Elke Jäger, Klaus Schrott und Klaus Plönzke zusammen mit dem heutigen hessischen Finanzminister Dr. Thomas Schäfer mit dem Ziel gegründet haben, Menschen mit Krebs zu unterstützen. Derzeit leben etwa 4,5 Millionen Krebspatienten in Deutschland. Jedes Jahr kommen rund 400 000 hinzu.¹³ Obwohl es mittlerweile für die meisten Krebsarten erfolgreiche, lebensverlängernde bzw. kurative Behandlungen gibt, setzen die meisten Menschen eine Krebsdiagnose immer noch mit einem Todesurteil gleich. Der Behandlungserfolg hängt aber zum Teil auch von der inneren Einstellung des Patienten ab: Wer von seiner Heilung überzeugt ist, scheint tatsächlich bessere Heilungschancen zu haben. Vor diesem Hintergrund wurde die SLMK gegründet. Betroffenen soll mit therapiebegleitenden Maßnahmen geholfen werden, ihren Lebensmut wiederzufinden und die Krankheit aktiv zu bekämpfen. Während der Krebsbehandlung ist das Leben der Patienten oft von großer Passivität geprägt: Sie verbringen viel Zeit mit Warten auf Untersuchungsergebnisse, erste Behandlungserfolge und erleben Rückschläge. Das Gefühl des vollständigen Ausgeliefertseins führt zu Depressionen, in die Isolation und nicht selten zum Verlust des sozialen Netzes.

Die „Stiftung Leben mit Krebs“ fördert daher Projekte, die Patienten Wege aus dieser Passivität heraus anbieten. Der erste Ansatz lautet Sport, weil aus wissenschaftlichen Studien zumindest von Patienten mit Darm- oder Brustkrebs bekannt ist, dass Bewegung und Sport nicht nur zu einer Aufhellung der Stimmung und zu einer besseren Verträglichkeit der Krebsbehandlung führt, sondern darüber hinaus mit verbesserten Therapieergebnissen assoziiert ist. Chemotherapie und Bestrahlung führen in den meisten Fällen zu Mattigkeit und körperlicher Schwäche. So werden einfache Tätigkeiten wie Treppensteigen und Spaziergänge zu Problemen. Weil zudem viele Ärzte bei Krebstherapien immer noch zu Bettruhe und Schonung raten, vermeiden

13 Archiv EKFS: Zwischenbericht über Projekte und Tätigkeit der „Stiftung Leben mit Krebs“ IV. Quartal 2009 bis III. Quartal 2010, S. 2.

die meisten Patienten körperliche Anstrengung, wo es nur geht, was zu einem weiteren Muskel- und Ausdauerabbau führt.

Mithilfe sportlicher Betätigung erlangen Patienten wieder Vertrauen zu ihrem Körper, sie haben Erfolgserlebnisse, die die Angst vor einem baldigen Tod relativieren helfen. Zudem finden die Patienten in ihren Sportgruppen ein neues soziales Umfeld, das zusätzlichen Halt bietet.

Die deutschen Krankenkassen lehnen es momentan noch ab, die Kosten einer Sporttherapie zu übernehmen. Dieses Manko versucht die SLMK mit ihrem Programm „Sport zum Leben“ auszugleichen. In Kooperation mit onkologischen Einrichtungen und Sportmedizinern gelang es der SLMK, ein bundesweites Netz mit Anlaufstellen für eine moderate Sporttherapie aufzubauen. Seit Beginn der Initiative konnten weit mehr als 800 Patienten die Angebote der Stiftung wahrnehmen. Die Trainingseinheiten werden von den Sporttherapeuten auf die Leistungsfähigkeit jedes Patienten abgestimmt. Unter keinen Umständen sollen sich die Sportlerinnen und Sportler überanstrengen. In der Regel besteht das Angebot aus einem „Indoor-Programm“, das Bewegungsspiele, Gymnastik und Gleichgewichtsübungen umfasst. Bei schönem Wetter werden die Aktivitäten auf ein „Outdoor-Programm“ ausgedehnt, das aus Sportarten besteht, die die Ausdauer fördern, wie beispielsweise Nordic-Walking, Wandern, Rudern oder Paddeln. Um allen Patienten die Teilnahme am Sportprogramm zu ermöglichen, übernimmt die SLMK alle anfallenden Kosten: vom Gehalt der Sportmediziner über den Ankauf der Gymnastikgeräte bis hin zur Miete für die Räumlichkeiten und die Kosten für begleitende Untersuchungen und Beratungen. Die Stiftung komplettiert ihr Sportprogramm regelmäßig mit mehrtägigen Veranstaltungen, z.B. einer Wanderung auf dem Rheinsteig. Zwar wurde die Wandergruppe zur Sicherheit von einem Oberarzt, einer Krankenschwester und einer Psychoonkologin begleitet; ansonsten galt aber das Gebot, die Krankheit einmal für mehrere Tage auszublenden. Die Gruppe wanderte drei Tage lang mit einem täglichen Pensum von bis zu 20 Kilometern. Nach der Veranstaltung erreichte die SLMK von einer Teilnehmerin eine begeisterte Rückmeldung, die den Ansatz der Stiftung bestätigte: „Körperlich war es anstrengend“, schrieb sie, „und ich war einige Male an der Grenze meiner Belastbarkeit. Dennoch war es gut, diese Grenze zu kennen. Auch dass ich durch Sport und Bewegung meine Kräfte wesentlich stärken kann, war eine gute Erfahrung. Letztlich ist aber die seelische Stärkung das Wesentliche. Ich hatte ja schon gleich nach der Anmeldung zur Wanderung einen positiven ‚Schub‘ verspürt. Das hat sich nach erfolgreich bewältigter Wanderung und dem Erlebnis in der Gruppe noch verstärkt. Ich fühle mich so gut wie schon lange nicht mehr. Bin ich wirklich krank?“

Nachdem sich gezeigt hatte, wie gut erwachsene Patienten auf die Sporttherapie ansprachen, beschloss die SLMK das Therapieangebot auf Kinder und Jugendliche auszudehnen. Kinder leiden während einer Krebsbehand-

lung in noch größerem Maße an dem krankheitsbedingten Bewegungsmangel. Deshalb entschied man am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz, ein entsprechendes Sport-, Spiel- und Ernährungsprogramm einzurichten. Wie bei den Erwachsenen werden sowohl drinnen als auch draußen Sportaktivitäten angeboten. Die Therapie umfasst dabei vor allem Bewegungsspiele sowie ein Koordinations- und Gleichgewichtstraining. In Zusammenarbeit mit dem Mainzer Ruderverein konnte auch ein Rudertraining für Kinder ins Leben gerufen werden, mit dem einzigen Unterschied, dass hier Eltern und Geschwister mittrainieren dürfen.

Die „Stiftung Leben mit Krebs“ veranstaltet regelmäßig Benefiz-Sportveranstaltungen, um mehr Unterstützung zu erhalten. Zu einem festen Bestandteil dieser Benefiz-Aktionen wurde in den letzten Jahren „Rudern gegen Krebs“. Bisher fanden die Regatten in Mainz, Starnberg, Neuruppin, Wiesbaden, Heidelberg, Köln, Berlin, Frankfurt am Main, Hamburg, Kiel, Mannheim, Dresden und Erlangen statt. Jeder kann mitmachen. Regelmäßig beteiligen sich hochrangige Vertreter von Wirtschaft und Politik, Mediziner und Pflegepersonal an den Regatten.

Eine weitere Benefiz-Veranstaltung fand am 10. Juni 2010 in Kriftel statt: „Fußball gegen Krebs“. Bei dem Spiel trat die Mannschaft der Kliniken des Main-Taunus-Kreises gegen Spieler der Eintracht Frankfurt an. An dem nachfolgenden Promi-Elfmeterschießen nahm unter anderem der Bürgermeister der Stadt Kriftel, Christian Seitz, teil. Mit jedem Schuss wurde eine Extra-Spende in Höhe von 50 Euro eingespielt.

Sportveranstaltungen sind aber nicht das einzige Betätigungsfeld der SLMK. 2009 wurde die Initiative „Kunst zum Leben“ gegründet. Dabei handelt es sich um eine Maltherapie, die den Austausch unter den Patienten fördern soll. Gleichzeitig lernen sie, sich kreativ mit ihrer Krankheit auseinanderzusetzen und so neue Wege zu finden, sich auszudrücken. In eine ähnliche Richtung weist auch das Programm „Kreativ ist Positiv“. Hier nehmen die Patienten nicht nur an Malkursen teil, sondern werden in Museen und Galerien von Kunsthistorikern und -pädagogen an die Ausdrucksmöglichkeiten in der bildenden Kunst herangeführt. An die Führungen schließen sich Diskussionsrunden und ein Praxisteil an, in dem die Teilnehmer ihr neu erlerntes Wissen in die Tat umsetzen können.

Eine weitere Therapieform richtet sich speziell an Palliativpatienten. In den Horst-Schmidt-Kliniken in Wiesbaden entstand 2008 aus einer Dissertationsarbeit heraus ein Projekt zur Musiktherapie. Der Hintergrund: Palliativpatienten leiden besonders unter körperlichen Einschränkungen durch Operationen und krankheitsbedingte Schmerzen. Zudem führt die fehlende Heilungsperspektive zu Depressionen und Ängsten. Ähnlich wie bei der Maltherapie soll die Musiktherapie helfen, neue Ausdrucksformen zu finden, und so zu psychischer Entlastung führen.

Die erste Ruderregatta „Rudern gegen Krebs“ veranstaltete die SLMK 2005 auf dem Rhein. Mittlerweile finden Regatten in 15 deutschen Städten statt. 2008 sicherte die EKFS der Stiftung finanzielle Unterstützung über drei Jahre in Höhe von jeweils 500 000 Euro zu.



14 Archiv EKFS: Stellungnahme des Verwaltungsrats v. 10. September 2008.

Im Juli 2008 unterzeichneten EKFS und SLMK eine Vereinbarung, die vorsieht, dass sich die EKFS über drei Jahre hinweg mit jeweils 500 000 Euro an der Arbeit der „Stiftung Leben mit Krebs“ beteiligt. Das Geld soll den Aktivitäten der Bereiche Sport und Krebs, Maltherapie und Palliativmedizin zugute kommen. Die SLMK wird zudem Forschungsvorhaben unterstützen, mit denen die Programme wissenschaftlich begleitet werden. Entsprechend dieser Auflage unterstützte die SLMK in den vergangenen Jahren zahlreiche wissenschaftliche Studien, wie beispielsweise eine Untersuchung der Charité in Berlin zum „Einfluss eines standardisierten Ernährungsscreenings bei Patienten mit einer Platin- oder Irinotecan-haltigen Chemotherapie“.

Malteser Migranten Medizin Frankfurt

Ein weiteres in Deutschland angesiedeltes von der EKFS unterstütztes Projekt war eine Initiative der „Malteser Migranten Medizin“ (MMM). Der „Malteser Hilfsdienst“ ist eine der größten Hilfsorganisationen Deutschlands. Rund 35 000 Mitarbeiter engagieren sich deutschlandweit ehrenamtlich, weitere 3 000 arbeiten für die Organisation hauptberuflich. Seit einigen Jahren kümmert sich eine Gruppe von Maltesermitarbeitern um die medizinische Versorgung von Menschen ohne Krankenversicherung. Die „Malteser Migranten Medizin“ schätzt, dass in Deutschland etwa 100 000 Menschen ohne Krankenversicherung leben. Dazu kommen allein in der Stadt Frankfurt am Main noch einmal 20 000 bis 40 000 Asylsuchende ohne gültige Ausweispapiere und ohne Versicherungsschutz. Um diesen Menschen den Zugang zu medizinischer Hilfe zu erleichtern, entstand 2001 in Berlin die erste MMM-Anlaufstelle. In den folgenden Jahren kamen Einrichtungen in Köln, München, Darmstadt, Frankfurt, Hannover, Münster und Hamburg hinzu.¹⁴

Im Jahr 2008 wandte sich die Frankfurter Sektion der MMM an die EKFS. Zwar stellt das Bürgerhospital der MMM einmal wöchentlich kostenlos Räume zur Verfügung, für alle anderen Maßnahmen wie Behandlungen und Laboruntersuchungen ist die MMM aber auf Spenden angewiesen. Diese sind notwendig, weil Behandlungen und Untersuchungen von einem Patien-

tenaufkommen abhängig sind, das sich nicht im Voraus bestimmen lässt. Aus diesem Grund ist die MMM bemüht, sich ein finanzielles Polster aufzubauen, um im Notfall niemanden abweisen zu müssen. Die EKFS stellte 57 000 Euro zur Verfügung, damit die Organisation in solchen Fällen für ein Jahr handlungsfähig blieb.

Mithilfe der EKFS-Mittel gelang es 2008 der „Malteser Migranten Medizin“ in Frankfurt, 275 Behandlungen durchzuführen. Im Gegensatz zu den Vorjahren spielte dabei die Geburtshilfe keine Rolle mehr, da die Stadt Frankfurt seit dem vierten Quartal 2008 allen schwangeren Frauen ambulante Geburten zu einem kostengünstigen Pauschalbetrag anbietet. Die MMM ging daraufhin dazu über, diese Frauen an städtische Einrichtungen weiterzuvermitteln, um mehr finanzielle Mittel für andere Behandlungen zur Verfügung zu haben.

Eine wichtige Rolle bei der MMM in Frankfurt spielt Dr. Monika Lindemann. Die pensionierte Chirurgin und Allgemeinmedizinerin engagiert sich seit Jahren ehrenamtlich für Menschen ohne Krankenversicherung. Die Arbeit mit Migranten wird ihr dadurch erleichtert, dass sie aus ihrer Zeit als Stewardess sechs Sprachen spricht. Aber viel Kommunikation ist im Notfall ohnehin nicht vonnöten. In einem Interview erklärte Dr. Lindemann einmal: „Wir helfen, ohne viele Fragen zu stellen.“ Hilfesuchende müssen bei der Aufnahme nur ihren Namen, ihr Alter und eine Telefonnummer angeben, um sich behandeln zu lassen. Natürlich werden bedürftige Patienten kostenlos behandelt, Lindemann bittet aber jeden ihrer Patienten um eine Spende. Bei dringend notwendigen, aber planbaren Operationen regt sie an, dass die Betroffenen in ihren Familien sammeln.¹⁵

Insgesamt fällt auf, dass deutlich mehr Frauen als Männer die Angebote der MMM nutzen. Lindemann vermutet, dass dies am größeren Misstrauen der Männer und ihrer Angst liegt, von den Ärzten bei den Behörden gemeldet zu werden.

Auch im Jahr 2010 unterstützte die EKFS die „Malteser Migranten Medizin“. So konnten weitere 386 Behandlungen finanziert werden. Wiederum nahmen mit 61 Prozent mehr Frauen als Männer das Angebot wahr. Im neuen Förderungszeitraum gelang es der MMM, ihr bestehendes Netzwerk aus Ärzten und Fachärzten auf 134 Praxen auszubauen – bei Antragstellung waren es nur 50.

¹⁵ Frankfurter Rundschau v. 12. Januar 2008.

III —

Die bewilligten
Förderprojekte
2008 bis 2011

2008

R. AIUBI, Langen:
Übernahme von Arztrechnungen.
30 000 Euro.

PD Dr. N. AL-FAKHRI, Abteilung für Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Universitätsklinikum Gießen-Marburg, Marburg: *Bedeutung von Neupilin-1 als Schutzfaktor des Gefäßendothels bei Arteriosklerose.* 104 000 Euro.

Prof. Dr. P. BADER, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik III, Hämatologie/Oncologie, Klinikum und Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main: *Generierung und Charakterisierung von zytotoxischen, nicht alloreaktiven NK-T-Zellen zur adoptiven Immuntherapie bei Kindern und Adoleszenten mit Leukämien nach haploidenter Stammzelltransplantation.* 99 000 Euro.

H. G. BAYER, Rudolf-Walther-Stiftung (Kinderzukunft), Gründau: *Gesundheitszentrum „Aldea Infantil“, Guatemala.* 133 626 Euro.

PD Dr. C. A. BÖGER, Prof. Dr. B. K. KRÄMER, Klinik für Medizin II, Kardiologie, Universitätsklinikum Regensburg: *Genomweite Assoziationsstudie für Nierenfunktion und Albuminurie in der Allgemeinbevölkerung.* 260 438 Euro.

Prof. Dr. G. BÖHMIG, Dr. G. BARTEL, Abteilung

für Nephrologie und Dialyse, Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien: *Luminex-basierte Detektion Komplement-fixierender Alloantikörper – Risikostratifizierung für eine Desensibilisierung von Nierentransplantat-Empfängern durch Immunadsorption.* 109 180 Euro.

E. BRACHMANN, Kinder unserer Welt e. V., Wiesbaden: *Medizinisches Zentrum für Mutter und Kind in Endelassie/Äthiopien.* 60 000 Euro.

Dr. L. BRANDT, Prof. Dr. S. ROTH, Klinik für Urologie und Kinderurologie, HELIOS Klinikum Wuppertal: *Urologisches Kooperationsprojekt Retroperitoneale Fibrose (RPF) – Aufbau eines Patientenregisters mit Biobank zur Entwicklung diagnostischer und therapeutischer Handlungsempfehlungen.* 294 500 Euro.

Dr. A. BRUNN, Abteilung für Neuropathologie, Universitätsklinikum Köln: *Immunregulatorische Mechanismen der autoimmunbedingten peripheren Neuritis im Mausmodell der experimentellen autoimmunen Neuritis (EAN).* 134 630 Euro.

Prof. Dr. S. BURDACH, Dr. G. RICHTER, Kinder- und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar, Technische Universität München: *Gezielte Therapie (targeted therapy) des metastasierten Ewing-Tumors auf Grundlage der Identifikation selektiver Zielstrukturen durch funktionelle Genomik.* 201 932 Euro.

Dr. G. DENK, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern: *Expression von Arzneimittellansportern beim cholangiozellulären Karzinom und Bedeutung für das Ansprechen auf Chemotherapie.* 141 100 Euro.

Dr. J. DENNER, Robert Koch-Institut, Berlin: *Unterstützung des 11. Minisymposiums Xenotransplantation am 5. und 6. Juni 2008.* 3 500 Euro.

Dr. C. DEPBOYLU, Klinik für Neurologie, Universität Marburg: *Entwicklung von Udr Derivaten für die SPECT zur non-invasiven Messung der proliferativen Aktivität von zerebralen Tumoren.* 251 000 Euro.

J. DORFNER, G. A. GOETZ, Malteser Hilfsdienst, Malteser Migranten Medizin (MMM), Frankfurt am Main: *Medizinische Beratung und Hilfe für Menschen ohne Krankenversicherung.* 57 000 Euro.

Dr. B. EDEMIR, Prof. Dr. E. SCHLATTER, Medizinische Klinik und Poliklinik D, Universitätsklinikum Münster: *Mechanismen der Cyclosporin A vermittelten Toxizität im medullären Sammelrohr.* 207 700 Euro.

Prof. Dr. M. R. GAAB, PD Dr. J. OERTEL, Klinik für Neurochirurgie, Klinikum Nordstadt, Hannover: *Selektiver Erhalt von Cochlearis- und Fazialisfunktion mit Wasserstrahl-dissektion: Eine experimentelle*

und klinische Untersuchung. 81 277 Euro.

Dr. M.-L. GROSS, Dr. N. KOLEGANOVA, Institut für Pathologie, Universität Heidelberg: *Mütterliche Salzzufuhr während der Schwangerschaft und potenzielle Effekte auf fetale Entwicklung von Nieren, Herz und Gefäßen.* 86 800 Euro.

Dr. M. HAASE, Prof. Dr. U. FREI, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum und Prof. Dr. R. HETZER, Prof. Dr. H. KUPPE, Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie und Institut für Anästhesiologie, Deutsches Herzzentrum Berlin: *Natriumkarbonat zur Prophylaxe der postoperativen Nierenfunktionsverschlechterung nach dem Einsatz der Herz-Lungenmaschine – Eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase III Studie.* 133 725 Euro.

D. HARTMANN, Institut für Molekulare Medizin, Max-Planck Forschungsgruppe für Stammzellforschung, Universität Ulm: *Else Kröner Memorial Stipendium 2008 – „Funktionelle Untersuchungen zur Ermittlung von Target-Genen im Crisis-Stage der Hepatokarzinogenese“.* 160 000 Euro.

Dr. K. HECKEL, Prof. Dr. A. E. GOETZ, Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg: *Effekte von Hydroxyethylstärke auf*

die Endothelzell-medierte pulmonale Mikrozirkulationsstörung des akuten Lungenschadens. 228 680 Euro.

Prof. Dr. G. HENZE, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie / Hämatologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum: *Unterstützung des Symposiums: „Drug development and clinical studies in children under the new legislation“* anlässlich der 40. Jahrestagung der International Society of Pediatric Oncology (SIOP) vom 2. bis 6.10.2008 in Berlin. 5 530 Euro.

Prof. Dr. J. HESCHELER, Dr. M. HALBACH, PD Dr. J. MÜLLER-EHMSEN, Klinik III für Innere Medizin, Herzzentrum, Universität zu Köln: *Abhängigkeit der funktionellen Integration transplantierte Kardiomyozyten vom fetalen Entwicklungsstadium*. 44 850 Euro.

PD Dr. U. HOFFMANN, Dr. T. BERGLER, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II – Nephrologie, Universität Regensburg: *Bedeutung von Chemokinen, Chemokinrezeptoren und einwandernden Antigen-präsentierenden Zellen bei der humanen und experimentellen Nierentransplantation*. 100 400 Euro.

Prof. Dr. D. JÄGER, Prof. Dr. A. MÄRTEN, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) und Chirurgische Klinik, Heidelberg (Bevolligungsempfänger: K. Schrott und Dr. T. Schäfer, Stiftung Leben mit Krebs, Wiesbaden. *Randomisierte Multicenterstudie zur Evaluation des klinischen Benefits einer parenteralen Supplementierung bei Pankreaskarzinompatienten unter 5-FU-basierter Zweit- oder Höherlinien-Chemotherapie – PANUSCO*. 387 500 Euro.

Dr. S. JULIEN, Forschungsinstitut für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Tübingen: *Function and importance of RGM, an axon guidance protein, in the degeneration and regeneration of the optic nerve – Implication for the treatment of glaucoma*. 29 600 Euro.

Dr. E. KANTELHARDT, AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit, Tropen-Gynäkologie e.V. (FIDE), Sektion der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Zentrum für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universität Halle-Wittenberg: *Verbesserung der Gesundheit von Müttern und Neugeborenen in Äthiopien*. 128 000 Euro.

Dr. H. KISCHLAT, Ärzte für die Dritte Welt e.V., Frankfurt am Main: *Tuberkulose-Bekämpfung in den Slums von Kalkutta*. 70 000 Euro.

Dr. M. KLINKHAMMER-SCHALKE, Prof. Dr. W. LORENZ, Tumorzentrum Regensburg e.V. in Verbindung mit Prof. Dr. F. HOFSTÄDTER, Institut für Pathologie, Universität Regensburg: *Effizienz von Lebensqualitätsdiagnostik und -therapie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom*. 250 000 Euro.

Prof. Dr. K.-F. KLOTZ und Dr. C. ROSSBACH, Klinik für Anästhesiologie, Universität zu Lübeck und ASB Schleswig-Holstein e.V., Kiel: *Aufbau einer Intensiv- und Überwachungseinheit sowie Aus- und Weiterbildung des chirurgischen und anästhesiologischen Personals in der onkologischen Gebietsklinik in Czernowitz, Ukraine*. 39 280 Euro.

PD Dr. P. KNÜFFER-MANN, PD Dr. G. BAUMGARTEN, Prof. Dr. R. MEYER, Klinik für Anästhesiologie, Universität Bonn: *Präkonditionierende Wirkung von bakterieller DNA (CpG-ODN) auf die Herzinfarktgröße bei einem Ischämie-Reperfusionsschaden: Bedeutung von Toll-like Rezeptor 9*. 321 352 Euro.

PD Dr. U. KÖDEL, Neurologische Klinik und Poliklinik im Klinikum Großhadern der Universität München: *Untersuchungen zur Wirksamkeit einer adjuvanten Therapie der Pneumokokken-Meningitis mit funktionsblockierenden Antikörpern gegen den Komplementfaktor C5*. 95 400 Euro.

PD Dr. F. KOLLIGS, Dr. M. SCHNEIDER, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern: *Die Rolle von E-Cadherin als Wähler der intestinalen Integrität und Suppressor von Entzündung und Karzinogenese im Darm*. 141 452 Euro.

Prof. Dr. Dr. T. KREUSCH, Friends of Padhar Germany e.V., Asklepios Klinik Nord-Heidberg, Hamburg: *Behandlung von Gesichtsfeldbildungen in Indien*. 50 000 Euro.

Prof. Dr. K. KRICKEBERG, Prof. Dr. A. KRÄMER, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, AG2 – Bevölkerungsmedizin, Universität Bielefeld: *Öffentliches Gesundheitswesen in Laos und Vietnam*. 93 340 Euro.

Prof. Dr. A. KÜHN, Neurologische Klinik und Poliklinik, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum: *Else Kröner Memorial Stipendium 2008 – „Neurophysiologische und klinische Untersuchungen zur Optimierung der tiefen Hirnstimulation bei Dystoniepatienten“*. 160 000 Euro.

PD Dr. J.-Y. LEE, Department of Neurosurgery, University of Michigan, Ann Arbor, USA: *Experimentelle Studien zur Pathogenese und Therapie der frühzeitigen Hirnschädigung und des zerebralen Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung. Anschlussfinanzierung von Projekt 26/06: Einfluss der hochzervikalen Rückenmarksstimulation auf den Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung*. 24 000 Euro.

A. LINKERMANN, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Nephrologisches Forschungslabor, Universität Kiel: *Einfluss der Blockade des Zelltod-vermittelnden Komplexes aus Fas und Fas Ligand auf das akute Nierenversagen*. 50 000 Euro.

Dr. J. L. LUPERA GONZALEZ, Fundacion Dialrios-Babahoyo, Ecuador: *Praktikum im Dialyse-Zentrum Buenos Aires, Argentinien*. 5 500 Euro.

Prof. Dr. A. MARKE-WITZ, Herz- und Gefäßchirurgie, Bundeswehrzentralrankenhaus Koblenz, Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI): *Vergabe des Else Kröner Memorial Awards 2010 und 2012 anlässlich des DIVI-Jahreskongresses*. 50 000 Euro.

Medizinische Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen: *Finanzierung der Else Kröner-Fresenius-Stiftungsprofessur (W3) für Nanomedizin*. 1 500 000 Euro.

Dr. J. MEIER, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Klinikum und Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main: *Else Kröner Memorial Stipendium 2008 – „Einfluss des intravasalen Volumenstatus auf die organspezifische Anämietoleranz“*. 280 300 Euro.

Dr. F.-J. MÜLLER, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Zentrum für integrative Psychiatrie der Universität zu Kiel: *Else Kröner Memorial Stipendium 2008 – „Untersuchung zur Qualitätskontrolle von patientenspezifischen induzierten pluripotenten Stammzellen mittels gesamtgenomischer Analysen“*. 321 900 Euro.

Dr. K. NEEF, Dr. T. SARIC, Dr. Y.-H. CHOI, Prof. Dr. T. WAHLERS, Prof. Dr. J. HESCHELER, Institut für Neurophysiologie und Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Universität Köln: *Ko-Transplantation und in vivo Analyse von ES Zell- oder iPS Zell-abgeleiteten Kardiomyozyten und mesenchymalen Stammzellen zur kardialen Regeneration*. 109 500 Euro.

Prof. Dr. E. NEUGEBAUER, Chirurgische Forschung, Universität Witten-Herdecke, Köln: *Stress und Schmerzchronifizierung: Die Rolle von Cortisol am Beispiel der Leistenhernien-Operation*. 76 041 Euro.

Prof. Dr. R. NÜSING, Institut für Klinische Pharmakologie, Klinikum und Fachbereich Medizin

der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main: *Entwicklung neuer Therapiekonzepte zur Behandlung des Hyperprostaglandin E-Syndroms/antenatalen Bartter-Syndroms*. 132 600 Euro.

PD Dr. A. PASCHER c/o Dr. B. SAWITZKI, Institut für Medizinische Immunologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte: *Untersuchung der molekularen Mechanismen einer verzögerten Primärfunktion von im Vergleich zu den metabolischen Bedürfnissen des Empfängers zu kleinen Nierentransplantaten*. 47 600 Euro.

PD Dr. M. PAVLOVA, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Abteilung II: *Visuelle soziale Wahrnehmung bei Patienten (ehemaligen Frühgeborenen) mit Periventrikulärer Leukomalazie, PVL*. 133 700 Euro.

Prof. Dr. N. ROEWER, DGAI, Klinik für Anästhesiologie, Universität Würzburg: *Zusatzantrag auf Aufstockung der Projektförderung P31 | 07//A53 | 07: „Wissenschaftliche Arbeitstage der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)“*. 12 000 Euro.

PD Dr. M. RÜDIGER, Department für Pädiatrie, Neonatologie, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich, ab 1. April 2008: *Kinderklinik, Universitätsklinikum Dresden: Prospektive multizentrische Studie zur Überprüfung der Validität eines spezifizierten Apgar-Score (kurz: Test-APGAR)*. 142 450 Euro.

Prof. Dr. K. L. RUDOLPH, Abteilung für Molekulare Medizin, Universität Ulm: *Stammzellsymposium, Reimsburg, 22. bis 24. Mai 2009 – „Symposium on Molecular Mechanisms of Adult Stem Cell Aging*. 131 030 Euro.

D. RYPKE, Mercy Ships Deutschland e.V., Kaufbeuren: *Restoring Hope to Survivors of Trauma and Disease: Liberia*. 45 793 Euro.

Dr. R. F. SCHLENK, Prof. Dr. H. DÖHNER, Klinik für

Innere Medizin III, Universitätsklinikum Ulm: *Chemotherapie in Kombination mit All-Trans Retinsäure (ATRA) mit oder ohne Gemtuzumab Ozogamicin bei Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie (AML) und NPM1 Mutation (AMLSG 09.08)*. 400 000 Euro.

K. SCHROTT und Dr. T. SCHÄFER, Stiftung Leben mit Krebs, Wiesbaden: *Unterstützung der Stiftung Leben mit Krebs zur Verwendung für die Bereiche: Sport und Krebs, Maltherapie, Palliativmedizin*. 1 500 000 Euro.

Prof. Dr. R. SCHWARZ, H. GÖTZE, Institut für Arbeits- und Sozialmedizin, Medizinische Fakultät, Universität Leipzig: *Möglichkeiten und Grenzen häuslicher Palliativversorgung von Tumorpatienten – Eine Studie zur Optimierung der ambulanten palliativmedizinischen Versorgung onkologisch Kranker. Verlängerung des Projekts P15/06//A86/05*. 29 000 Euro.

Dr. J. SEIDERER-NACK, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern: *Else Kröner Memorial Stipendium 2008 – „Genetische Regulationsmechanismen der Paneth-Zell-Funktion und deren Auswirkungen auf mukosale Immunreaktion bei M. Crohn“*. 160 000 Euro.

Dr. A. SEINSCHE, Klinik für Chirurgie, Sektion Chirurgische Forschung, Universitätsklinikum Bonn: *Leberregeneration nach ischämischer Belastung*. 36 800 Euro.

Prof. Dr. W. STROBL, Prof. Dr. H. STANGL, Institut für Medizinische Chemie, Zentrum für Physiologie und Pathophysiologie, Medizinische Universität Wien: *Early atherogenic effects of uremia: cellular cholesterol efflux, selective cholesteryl ester uptake and macrophage gene expression profile in pediatric patients*. 101 280 Euro.

Dr. G. TUINMANN, II. Medizinische Klinik, Onkologisches Zentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,

Hamburg: *Einfluss der muskelltherapeutischen Begleittherapie bei Patienten mit myeloblativer Chemotherapie und Stammzelltransplantation: Eine randomisierte Untersuchung*. 99 663 Euro.

R. WEISER, Straßensozialarbeit, Diakonieverband, Göttingen: *Einmalige Beihilfe zur medizinischen Notversorgung*. 2 800 Euro.

Prof. Dr. C. M. WENDTNER, PD Dr. Dr. M. von BERGWELT-BAILDON, Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinik Köln: *Vergleich von CD40-aktivierten normalen B-Zellen und CLL-Zellen als Antigen-präsentierende Zellen für die Induktion von Tumorspezifischen T-Zell-Antworten*. 175 000 Euro.

K. WIELAND, Save the Children Deutschland e.V., Berlin: *Förderung des Projekts „Providing quality healthcare in Rwanda“*. 125 000 Euro.

Dr. C. WINTER, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité-Centrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte: *Else Kröner Memorial Stipendium 2008 – „Multidisziplinäre Untersuchung dopaminergischer Mechanismen der Zwangsspektrumsstörungen anhand unterschiedlicher Rattenmodelle dopaminergischer Dysregulation“*. 111 084 Euro.

Dr. G. WOEBKER, Klinik für Internismedizin, HELIOS Klinikum Wuppertal, PD Dr. H. TRÜBEL, Universität Witten-Herdecke: *In vivo Evaluation eines neuartigen Multiparametrischen Hirnsenssor*. 229 000 Euro.

Dr. M. WÖRNLE, Medizinische Poliklinik, Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt: *Die Bedeutung neuartiger viraler Rezeptoren für Virus-assoziierte Nierenerkrankungen*. 123 800 Euro.

W. YANG, President Fresenius Kabi (China) co. Ltd., Peking, China: *Hilfe für die Opfer der*

Erdbebenkatastrophe im Gebiet von Sichuan, China. 100 000 Euro.

Dr. A. ZARBOCK, Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Münster: *Thrombozyten und Lipid-Mediatoren beim akuten Lungenversagen (ALI)-Bedeutung, Funktion und Mechanismen*. 199 721 Euro.

Prof. Dr. G. ZLABINGER, Dr. J. HOFER, Institut für Immunologie, Medizinische Universität Wien: *Immunological Hallmarks of humoral rejection: B cell alloresponsiveness and functional role of C4d*. 115 668 Euro.

2009

Prof. Dr. H. ABKEN, Klinik I für Innere Medizin, Universität zu Köln: *Präklinische Prüfung der Sicherheit einer adoptiven Immuntherapie maligner Tumore durch T-Zellen mit Tumor-spezifischem, rekombinanten T-Zell Rezeptor (Immunrezeptor)*. 211 962 Euro.

Prof. Dr. C. ALEXIOU, Symposium: *„Nanomedicine - Basic and Clinical Application in Diagnostic and Therapy“ vom 3. bis 5. 9. 2009 in Pommersfelden*. 130 000 Euro.

PD Dr. H.-J. ANDERS, Medizinische Poliklinik, Nephrologie, Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt: *CXCL12 und CXCR4 bei Diabetischer Nephropathie*. 172 000 Euro.

G. APPEL, The Jerusalem Foundation, München: *Center for Arab Hearing Impaired Children in Jerusalem*. 100 000 Euro.

Dr. S. BAID-AGRAWAL, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie, Campus Virchow-Klinikum: *Occult hepatitis B and hepatitis C viral infections in patients on maintenance hemodialysis and in kidney transplant recipients*. 185 200 Euro.

Dr. T. BARKHAUSEN, PD Dr. F. HILDEBRAND, Unfallchirurgische Klinik, Medi-

zinische Hochschule Hannover: *Der Einfluss des 5 alpha-Reduktase-Inhibitors Finasterid auf die Funktion von Kupferzellen und Alveolarmakrophagen in einem Hämorrhagie/Sepsis-Modell.* 24 232 Euro.

Prof. Dr. M. BRAND, Dr. G. S. DI MARCO, Medizinische Klinik und Poliklinik D, Allgemeine Innere Medizin sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Universitätsklinikum Münster: *Cardiovascular disease in an animal model of kidney disease: the role of SFlt-1 and calcineurin inhibitors.* 87 742 Euro.

Prof. Dr. J. COOLS, Center for Human Genetics, Medizinische Fakultät der Universität Leuven, Belgien: *Development of Ptpn23 knock-out mouse models to study the role of the tyrosine phosphatase PTPN23 in cancer.* 242 850 Euro.

Prof. Dr. L. CROMME, Numerische und Angewandte Mathematik, Technische Universität Cottbus: *Validierung patientenspezifischer mathematischer Wirkmodelle in der oralen Langzeit-Antikoagulationstherapie mit Phenprocoumon.* 79 577 Euro.

J. DORFNER, Malteser Hilfsdienst e. V., Frankfurt am Main: *Malteser Migranten Medizin Frankfurt.* 50 000 Euro.

Prof. Dr. T. EGGEMANN, Institut für Human-genetik, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen: *Relevanz von epigenetischen Mosaiken für den menschlichen Kleinwuchs und Einfluss auf das klinische Bild.* 23 800 Euro.

PD Dr. J. EHRLICH, Medizinische Klinik III, Kardiologie, Klinikum und Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main: *Relevanz von Heterogenität und Regulation kardialer Kaliumkanäle und Connexine für Entstehung und Erhalt von Vorhofflimmern.* 157 479 Euro.

PD Dr. L. FISCHER, Dr. H. FREISE, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative

Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster: *Experimentelle Modulation des cholinergen anti-inflammatorischen Weges und der sympathoadrenergen Achse bei Sepsis: Ein neuer Weg zur Therapie Sepsis-assoziiierter pulmonaler und intestinaler Funktionsstörungen.* 196 000 Euro.

Prof. Dr. M. GERHARD, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München: *Development of a novel „liberation vaccine“ directed against Helicobacter pylori essential proteins.* 366 100 Euro.

PD Dr. T. GERRIETS, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Gießen: *Elimination of Microbion during aortic valve Replacement.* 144 000 Euro.

Dr. F. GRAHAMMER, Medizinische Klinik IV, Nephrologie, Universitätsklinikum Freiburg: *Else Kröner Memorial Stipendium 2009 – „Molekulare Mechanismen der glomerulären Regeneration.“* 160 000 Euro.

A. GRAINGER-GASSER, World Heart Federation, Genf, Schweiz: *End Rheumatic Heart Disease (RHD) Project.* 640 000 Euro.

Prof. Dr. G. HACKER, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München: *Der Pathogenitätsfaktor CPAF von Chlamydia trachomatis und seine Rolle in Persistenz, als interventionelle Zielstruktur und als Initiator der Immunantwort.* 136 240 Euro.

Dr. J. HASSFELD, Diospi Suyana e. V., Darmstadt: *Geburts-hilfe im Missionskrankenhaus Diospi Suyana, Peru.* 91 000 Euro.

Dr. T. HERRLER, Dr. J. ANDRASSY, Chirurgische Klinik und Poliklinik, Experimentelle Forschung Chirurgie, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern: *Vaskuläre Regeneration und Immun-toleranz mittels Stamm- und Progenitorzell-*

therapie nach Nierentransplantation. 175 100 Euro.

Prof. Dr. K. HOPPE-SEYLER, DKFZ, Heidelberg: *Analyse des BTG2 (B-Cell Translocation Gene-2)-Gens als neuer molekularer Marker und therapeutisches Target beim Blasenkarzinom.* 108 500 Euro.

PD Dr. T. HUBER, Medizinische Klinik IV, Nephrologie, Universität Freiburg: *Podozytäre Zellpolarität – Neue Erkenntnisse für Glomeruläre Entwicklung und Regeneration.* 274 400 Euro.

Prof. Dr. C. JACOBI, Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden: *Internet-gestützte Prävention und Frühintervention für junge Frauen mit erhöhtem Risiko der Entwicklung einer Anorexia nervosa.* 109 830 Euro.

PD Dr. H. JOMAA, Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin, Justus Liebig-Universität Gießen: *Röntgenstrukturanalyse der beiden letzten Enzyme der Isoprenoidbiosynthese über den Nicht-Mevalonat-Stoffwechselweg.* 195 200 Euro.

S. KARGER AG, Basel, Schweiz: *Gründung einer neuen wissenschaftlichen Buchreihe in englischer Sprache in Zusammenarbeit mit der EKFS: „Else Kröner-Fresenius-Symposia“; 1. Aufl. „Stemcell Aging.“* 160 000 Euro.

PD Dr. J. KÖNIG, Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsklinikum Erlangen-Nürnberg, Erlangen: *Die Rolle hepatischer Transportproteine bei Arzneimittelinteraktionen mit oralen Antidiabetika.* 137 220 Euro.

PD Dr. R. KOOS, V. DESERNO, Medizinische Klinik I, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen: *Nahrungsergänzung mit Vitamin K zur MGP-Aktivierung und Inhibition der Progression der Aortenklappenkalzifikationen.* 290 280 Euro.

Prof. Dr. M. KRAUSE, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, UK-SH, Campus Kiel: *Surfactant-„härtung“ durch Inhibition der pulmonalen Ceramidproduktion bei Lungenversagen im neonatalen Ferkelmodell.* 78 204 Euro.

PD Dr. C. KUPATT, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern: *Molekulare Mechanismen der Thymosin $\beta 4$ induzierten Neovascularisierung.* 122 640 Euro.

Dr. M. LAUDES, Klinik und Poliklinik II für Innere Medizin, Universität Köln: *Charakterisierung eines neuen wnt-Signalweges in der Adipogenese.* 60 000 Euro.

PD Dr. J.-Y. LEE, Department of Neurosurgery, University of Michigan Health System, Ann Arbor, USA: *Akute Hirnschädigungen nach Subarachnoidalblutung: Pathogenese und der Effekt von Deferoxamin.* 24 000 Euro.

Dr. H. LEHMANN, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Düsseldorf: *Else Kröner Memorial Stipendium 2009 – „Transplantation von Schwannzellen als Therapie bei chronischen Neuropathien.“* 160 000 Euro.

Dr. G. LENZ, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum: *Die Rolle des anti-apoptotischen Proteins MCL-1 bei der molekularen Pathogenese diffus großzelliger Lymphome vom aktivierten B-Zell Typ.* 103 440 Euro.

Dr. M. LEONHARDT, Gesellschaft für Medizin und Forschung in Afrika e. V. (AMREF), München: *Replication of the Nurse Upgrading Program in Uganda.* 300 000 Euro.

Dr. J. MENG-HENTSCHEL, Prof. Dr. L. GORTNER, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar: *Weiterbildungspartnerschaft mit der Neonatologie des*

Daping-Hospitals an der TMMU (Third Military Medical University) Chongqing, VR China. 19 000 Euro.

Dr. C. MEYER-SCHWESINGER, Medizinische Klinik III, Nephrologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg: *Die Rolle der Ubiquitin C-terminalen Hydrolase-L1 (UCH-L1) bei membranöser Glomerulonephritis.* 115 131 Euro.

Prof. Dr. T. MIETHKE, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München: *Entwicklung einer wirksamen Vakzine gegen Chlamydia trachomatis.* 214 700 Euro.

Dr. S. MOISEEVA, Prof. Dr. D. E. MÜLLER-WIEFEL, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg: *Die Elastizität der Arterien bei Kindern mit chronischer Nierensuffizienz.* 24 000 Euro.

PD Dr. M. NEDELMANN, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum GI und MR GmbH, Gießen, Prof. Dr. O. KEMPSKI und PD Dr. H. LI, Neurochirurgische Pathologie und Institut für Pathologie, Universität Mainz: *Therapeutischer Effekt von Ultraschall auf die arterielle Kollateralsversorgung des akuten ischämischen Schlaganfalls.* 73 900 Euro.

Prof. Dr. H. NEUMANN, Medizinische Universitätsklinik, Abteilung Innere Medizin IV, Freiburg: *Deutsches Else Kröner-Fresenius-Register für autosomal-dominante Zystennieren – Errichtung einer Datenbank und Mutationsscreening.* 366 000 Euro.

Dr. D. PATSCHAN, Zentrum Innere Medizin, Abteilung Nephrologie, Universität Göttingen: *Therapeutische Anwendung von Endothelvorläuferzellen (EPCs) bei akuten mikrovaskulären renalen Funktionsstörungen als Ursache des akuten Nierenversagens.* 212 118 Euro.

Prof. Dr. A. PATZAK, Prof. Dr. P. B. PERSSON, Dr. V. JANKOWSKI, Institut für Vegetative Physiologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte: *Contrast media and oxidative stress in the renal medulla.* 299 358 Euro.

Dr. U. RAFFETSEDER, Nephrologie, Medizinische Klinik II, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen: *Entschlüsselung der (patho-)physiologischen Relevanz von YB-1 in der CNI-induzierten Fibrose nach Nierentransplantation.* 97 800 Euro.

Prof. Dr. M. REINCKE, Medizinische Klinik, Campus Innenstadt, Klinikum der Universität München: *Untersuchung kardiovaskulärer, zerebrovaskulärer und renaler Komplikationen des primären Hyperaldosteronismus im Rahmen des Deutschen CONN-Registers.* 186 720 Euro.

Prof. Dr. F. RESCH, Kinder- und Jugendpsychiatrie Universität Heidelberg, Prof. Dr. T. HILLECKE, Fakultät für Musiktherapie SRH Hochschule Heidelberg: *Wissenschaftliche Überprüfung einer musiktherapeutischen Intervention bei primären Kopfschmerzen im Jugendalter.* 109 663 Euro.

Dr. M. VON RHEIN, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung Neuropädiatrie, Universität Mainz: *Entwicklungsneurologisches Outcome von Adoleszenten mit angeborenem Herzfehler, die an der HLM operiert wurden. Spektrum und zeitlicher Verlauf im Vergleich mit zerebralen MRT Befunden.* 26 060 Euro.

Dr. A. ROOS, Prof. Dr. T. EGGERMANN, Institut für Humangenetik, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen: *Identifikation von genomischen Imbalancen und Kandidatengen bei Patienten mit einem MSS/CCFDN-Endophänotypen.* 11 750 Euro.

Dr. RYPKE, Mercy Ships Deutschland e. V., Kaufbeuren: *Outlook of Hope: Benin; Providing*

Reconstructive Surgery and Training. 90 000 Euro.

PD Dr. O. SCHILDGEN, PD Dr. A. MÜLLER, Institut für Pathologie, Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Köln: *Das humane Bocavirus: Pathogen oder blinder Passagier bei Atemwegserkrankungen?* 157 230 Euro.

A. SCHMIDT, Zentrum für Versorgungsforschung, Universitätsklinikum Köln: *Gesundheitsverhalten von rauchenden Menschen mit Myokardinfarkt.* 20 000 Euro.

G. u. W. SCHÜTZ, Fulda: *Pilotprojekt im Bereich des Bezirkskrankenhauses Mamonovo, Kaliningrad (ehem. Heiligenbeil, Ostpreußen).* 11 550 Euro.

Dr. G. SCHULZE-TANZIL, Dr. T. JOHN, Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin: *Mit autologen Schnenzellen besiedelte Sehnenkonstrukte aus allo-/xenogener Sehnenmatrix für den künstlichen Sehnenersatz.* 90 860 Euro.

PD Dr. S. SEBENS, I. Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel: *Evaluierung L1CAM blockierender Antikörper zur Chemosensitivierung von hoch malignen und chemoresistenten Tumoren.* 60 624 Euro.

L. SEMLER, AMREF Germany, Gesellschaft für Medizin und Forschung in Afrika e. V., München: *Fortführung des AMREF ART Knowledge- and Trainings-Hub in Kenia.* 90 000 Euro.

Prof. Dr. M. SIEBECK, Dr. W. C. PRALL, Chirurgische Klinik und Poliklinik, Innenstadt, Klinikum der Universität München: *Jimma University (Äthiopien) – LMU Link, 2 Teilprojekte.* 13 860 Euro.

Dr. W. SIEBERT, German Rotary Volunteer Doctors e. V., Eggenfelden: *Krebs-Früherkennung und -Prävention bei Frauen in Ghana.* 21 750 Euro.

PD Dr. P. STEINBERGER, Institut für Immunologie, Zentrum für Physiologie, Pathophysiologie und Immunologie, Medizinische Universität Wien: *Identifizierung der Spezifitäten in ATGs.* 110 475 Euro.

Prof. Dr. D. STEINHILBER, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main/Karolinska Institut Schweden: *Dr. Hans Kröner-Doktorandenkolleg: Eikosanoïd- und Sphingolipid-Signalwege bei Entzündungen, Krebs und vaskulären Erkrankungen.* 1 080 000 Euro.

PD Dr. W. STENZEL, Institut für Neuropathologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum: *Rolle der IL-12/IL-23/IL-17 Zytokinfamilie beim murinen Staphylococcus-aureus-induzierten Hirnschmerz.* 217 440 Euro.

Prof. Dr. H. STOLTE, IALS-International Academy of Life Sciences, Hannover: *Karrieren in der Medizin; „Verbleibstudie BMEP Academic Year Program 1979–2009“.* 49 500 Euro.

Dr. L. SOUS, Ärzte für die Dritte Welt, Frankfurt am Main: *Antrag auf Unterstützung des Tuberkulose-Projekts in Kolkata, Indien.* 450 000 Euro.

Prof. Dr. M. TEPEL, Medizinische Klinik IV, Nephrologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin: *Rolle von Transient Receptor Potential (TRP)-Kanälen bei Hypertonie.* 162 400 Euro.

Dr. G. THOMALLA, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg: *Identifikation von Patienten mit Hirninfarkt im Thrombolysezeitfenster mittels DWI und FLAIR-Bildgebung.* 72 542 Euro.

Dr. I. VADASZ, Medizinische Klinik und Poliklinik II/V, Justus Liebig-Universität Gießen: *Else Kröner Memorial Stipendium 2009 – „Role of Na,K-ATPase and sphingolipid signaling in epithelial barrier integrity and alveolar*

protein clearance in acute lung“.
160 000 Euro.

R. WEISER, StraBensozialarbeit Göttingen: *Einmalige Beihilfe zur medizinischen Notversorgung für das Haushaltsjahr 2010*. 6 221 Euro.

K. WIELAND, Save the Children Deutschland e. V., Berlin: *Healthy Mothers, Healthy Children: Improving Newborn and Child Survival Outcomes*. 113 192 Euro.

Dr. C. ZECKEY, Prof. Dr. M. STUHRMANN, PD Dr. F. HILDEBRAND, Unfallchirurgische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover: *Einfluss genetischer Polymorphismen auf Frakturheilungsstörungen nach Femur- oder Tibiafraktur nach Trauma*. 24 920 Euro.

Prof. Dr. D. ZILLIKENS, PD Dr. E. SCHMIDT, Klinik für Dermatologie, Universität Schleswig-Holstein, Campus Lübeck: *Untersuchung der pathophysiologischen Veränderungen bei Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis und exzessiv erhöhtem Serum-IgE nach Behandlung mit Immunadsorption*. 95 000 Euro.

2010

R. BÄHR, Deutsche Stiftung Weltbevölkerung, Hannover: *„Fight Fistula“ – Mädchen in Äthiopien eine Zukunft geben*. 50 000 Euro.

Dr. C. BENDICK, University of Health Sciences, Phnom Penh, Kambodscha: *Aufbau einer dermato-venereologischen Versorgung in Kambodscha*. 100 000 Euro.

PD Dr. S. BRAND, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern: *Else Kröner Exzellenzstipendium 2010*. 300 000 Euro.

Dr. B. E. BRENT, KEMRI Wellcome Trust Research Programme, Kilifi, Kenia: *Cardiac*

assessment in children with severe malnutrition. 81 000 Euro.

Prof. Dr. G. BRINGMANN, Institut für Organische Chemie, Würzburg: *Unterstützung des Projekts: „Re-instatement of Excellence at the University of Kinshasa“*. 94 390 Euro.

Dr. P. BORUSIAK, Sozialpädiatrisches Zentrum, HELIOS Klinikum Wuppertal: *Auswirkungen nächtlicher Überwachung von Kindern bzw. Jugendlichen mit Epilepsie auf Schlaf und Lebensqualität der Familien*. 65 000 Euro.

Dr. R. BROCKHAUS, Christoffel-Blindenmission e. V. (CBM), Bensheim: *Stärkung ohrenmedizinischer Dienste in der Provinz Camagüey, Kuba*. 187 150 Euro.

Dr. A. BRUNN, Abteilung für Neuropathologie, Universität Köln: *Immunregulatorische Mechanismen der experimentellen autoimmunen Neuritis (EAN)*. 357 210 Euro.

Dr. Dr. S. BRUNNER, Prof. Dr. W.-M. FRANZ, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern: *Entschlüsselung der kardioprotektiven Mechanismen von Parathormon (PTH) nach Myokardinfarkt*. 195 252 Euro.

Dr. S. BRUNNHUBER, Abteilung für Naturheilkunde im Immanuel-Krankenhaus Berlin, Charité-Universitätsmedizin Berlin: *Wirksamkeit von Achtsamkeitsübungen und Meditation bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen*. 91 632 Euro.

Dr. H. BURKHART, Hilfswerk Austria International (HWA), Wien, Österreich: *Community Reference Hospital in St. Louis du Nord, Haiti*. 500 000 Euro.

Dr. H. BURKHART, Hilfswerk Austria International (HWA), Wien, Österreich: *Community Reference Hospital in St. Louis du Nord, Haiti. Phase II*. 300 000 Euro.

Prof. Dr. C. BUSKE, Prof. Dr. V. RAWAT, Institut für Experimentelle Tumorforschung, Medizinische Fakultät der Universität Ulm: *Development of strategies to antagonize the leukemogenic potential of the homeobox gene CDX2 in acute myeloid leukemia*. 387 564 Euro.

PD Dr. C. COHEN, Physiologisches Institut und Klinik für Neurologie, Universität Zürich: *Die Europäische Nierenbiopsie cDNA Bank (ERCB): Multicenterstudie zur molekularen Analyse renaler Erkrankungen*. 125 500 Euro.

U. DOORMANN, Tsi bogang Christian Action Group, Hermannsburg c/o Dr. Wolfgang O. HERMANN, Mafikeng, Südafrika: *Unterstützung der Tsi bogang Christian Action Group in Mafikeng, Südafrika*. 89 925 Euro.

Dr. G. EGERVARI, Catholic Media e. V., Köln-Deutz: *Medical Mission Quintana Roo 2010*. 25 000 Euro.

Prof. T. EGGERMANN, Institut für Humangenetik, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen: *Bedeutung des GRB10-Gens auf Chromosom 7 für den menschlichen Kleinwuchs*. 34 480 Euro.

Dr. A. EKICI, PD Dr. M. WIESENER, Medizinische Klinik IV, Nephrologie und Hypertensiologie, Universität Erlangen: *Molekulargenetische Klärung der autosomal dominanten, medullär zystischen Nierenerkrankung Typ1*. 96 200 Euro.

PD Dr. A. FRANZ, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen: *Evaluation echokardiographischer Parameter zur Beurteilung einer „hämodynamischen Relevanz“ eines offenen Ductus arteriosus anhand des zerebralen Blutvolumenflusses und der zerebralen Gewebsoxygenierung*. 108 900 Euro.

Prof. Dr. S. FULDA, Kinder- und Jugendmedizin, Universität Ulm: *Sensitivierung*

für Chemotherapie-induzierte Apoptose durch Histondeazetylaseinhibitoren beim Medulloblastom. 266 600 Euro.

Prof. Dr. F. GEBHARD, Zentrum für Chirurgie, Klinik für Unfallchirurgie, Universität Ulm: *Charakterisierung der posttraumatischen Immundysfunktion des alten Menschen*. 165 003 Euro

Prof. Dr. G. GELDNER, Eritrea Hilfswerk in Deutschland e. V., Esslingen: *Modernisierung der anästhesiologischen Medizintechnik und Förderung der Ausbildung von Anästhesisten in Eritrea*. 27 500 Euro.

Prof. Dr. M. VAN DER GIET, Charité Centrum 10, Schwerpunkt Nephrologie, Endokrinologie und Transplantation, Charité-Universitätsmedizin Berlin: *Beeinflussung früher pro-arteriosklerotischer Mechanismen – Transformation von glatten Gefäßmuskulzellen in osteoblasten-ähnliche Zellen: Neue Mechanismen und therapeutische Ansätze*. 125 627 Euro.

Prof. Dr. M. GRIESE, Dr. von Haunersches Kinderspital, Kinderklinik und Kinderpoliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München: *Impact of long term inhaled glutathione on patients with cystic fibrosis – IGORbasic*. 62 080 Euro.

Dr. S. HAHNER, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Würzburg: *Else Kröner Exzellenzstipendium 2010*. 300 000 Euro.

Prof. Dr. M. HALLE, Sportmedizin, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München: *Langfristige Effekte einer Lebensstilintervention und genetischer Einfluss bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen LOGIC-Studie*. 441 096 Euro.

Prof. Dr. Dr. E. HANISCH, Asklepios Klinik, Langen: *Paiwand-e-Noor – Quelle des Lichts. Einrichtung zur Unterbringung und Ausbildung von Kindern und Jugendlichen mit körperlichen Beeinträchtigungen in Kabul/Afghanistan*. 221 220 Euro.

Prof. Dr. J. HAUBER, Abteilung für Zellbiologie und Virologie, Heinrich-Pette-Institut für Experimentelle Virologie und Immunologie, Universität Hamburg: *Funktionelle Analyse alpha-retroviraler Vektoren zur Gentherapie der HIV-1 Infektion*. 140 670 Euro.

Dr. M. HECKING, Prof. Dr. W. HÖRL, Prof. Dr. G. SUNDER-PLASSMANN, Innere Medizin III, Nephrologie, Medizinische Universität Wien: *Sodium Setpoint and Sodium Gradient in Hemodialysis: Impact on Patient Outcomes in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)*. 58 170 Euro.

R. HEGEL, Shanti Lepra-hilfe Dortmund e. V., Dortmund: *Humanitäre Arbeit des nepalesischen Vereins Shanti Sewa Griha*. 50 000 Euro.

PD Dr. F. HILDE-BRAND, Prof. Dr. M. VAN GRIENSVEN, Ludwig-Boltzmann-Institut, Wien und Unfallchirurgische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover: *Untersuchungen zu Auswirkungen einer induzierten Hypothermie auf Mortalität, Inflammation und Gerinnungsfunktion nach hämorrhagischem Schock*. 95 000 Euro.

Dr. E. HÜTER, Hautklinik, Universität Heidelberg: *Role of keratin 14 as antigenic target in T cell-mediated autoimmune skin disease*. 152 800 Euro.

Dr. G. JACOB, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Freiburg: *Multizentrische randomisiert-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Kosteneffektivität von Schematherapie in Gruppen bei Patientinnen und Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung*. 273 542 Euro.

PD Dr. K. JURKAT-ROTT, Prof. Dr. F. LEHMANN-HORN, Institut für Angewandte Physiologie, Universität Ulm: *Pathogenese und Therapie von Krankheiten mit multierten Spannungssensoren*. 178 000 Euro.

Dr. K. KISTNER, Prof. Dr. P. W. REEH, Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen: *Selektive Lokalanästhesie von nozizeptiven Neuronen*. 287 000 Euro.

Dr. J. KIYAN, Prof. Dr. I. DÜMLER, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover: *Substrate topography in smooth muscle cell phenotypic modulation: molecular mechanisms and clinical perspectives*. 152 600 Euro.

PD Dr. C. KLEIN-SCHNITZ, Prof. Dr. Dr. S. MEUTH, Neurologische Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg und Institut für Physiologie, Universität Münster: *Die pathophysiologische Rolle und therapeutische Relevanz des 2-Poren Kaliumkanals (K2P Kanal) TASK2 beim ischämischen Schlaganfall*. 251 600 Euro.

PD Dr. P. KOBBE, Klinik für Unfallchirurgie, Klinikum der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen: *Pulmonale Protektion vor dem Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) nach hämorrhagischem Schock durch inhalatives Interleukin-10*. 50 100 Euro.

Dr. D. KOFLER, Prof. Dr. C. M. WENDTNER, Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln: *Generierung Peptid-spezifischer Immunrezeptoren zur Induktion einer Tumor-spezifischen Immunantwort bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)*. 170 000 Euro.

Dr. K. KOTLIAR, Dr. M. BAUMANN, Dr. C. SCHMÄDERER, II. Medizinische Klinik, Nephrologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München: *Nicht-invasive dynamische Analyse retinaler Gefäße zur Risikostratifizierung bei Dialysepatienten*. 80 000 Euro.

Dr. L. E. LAYLAND, Dr. C. PRAZERES DA COSTA, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Klinikum

rechts der Isar, Technische Universität München: *Investigating how immune responses induced during Schistosomiasis accentuate the pathology observed in Egyptian patients infected with hepatitis C*. 260 000 Euro.

Dr. M. LEONHARDT, AMREF – Gesellschaft für Medizin und Forschung in Afrika e. V., München: *Verbesserung der Anti-Retroviralen Behandlung in Kenia durch e-Learning*. 85 000 Euro.

H. MAES, Malteser Hilfsdienst, Diözesangeschäftsstelle Berlin: *Förderung der Kindersprechstunde in der Malteser Migranten Medizin Berlin*. 186 328 Euro.

PD Dr. A. METHNER, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf: *GDAP1 Mutationen bei der autosomal-rezessiven Polyneuropathie Charcot-Marie-Tooth 4a: Pathogenese und Generierung kranker humaner Motoneurone als Krankheitsmodell*. 121 240 Euro.

Dr. C. MICHALSKI, Chirurgische Klinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München: *Molecular mechanisms of cannabinoid-mediated tumor-stroma interactions in pancreatic cancer*. 299 004 Euro.

Prof. Dr. T. MINOR, Chirurgisches Universitätsklinikum Bonn: *Möglichkeiten der Konditionierung von Spendernieren nach initialer ischämischer Lagerung*. 150 047 Euro.

Dr. U. MIRASTSCHIJ-SKI, Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover: *Stammzell-besiedelte Spinnenseide als autologer Faszienersatz*. 52 140 Euro.

Prof. Dr. M. MÖRL, Institut für Biochemie, Universität Leipzig: *Aptamere mit antibakteriellem Potenzial: Entwicklung einer neuartigen Therapie und Diagnose der Tuberkulose*. 270 000 Euro.

Prof. Dr. H. MORA-WIETZ, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der

Technischen Universität Dresden: *Aldosteron, LOX-1 und Endothelfunktion*. 157 600 Euro.

Dr. M. MÜNDELER, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hämatologie/Onkologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz: *Citrulline or argininosuccinate: pharmacological tools to treat immune dysfunction due to arginase-mediated arginine depletion?* 144 000 Euro.

Prof. Dr. M. PAVLOVA, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Abteilung III – Neuropädiatrie: *Lesen von Körpersprache bei Jugendlichen mit periventriculären Gehirnschädigungen*. 173 480 Euro.

PD Dr. G. PETZOLD, Centrum für Neurologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte: *In vivo Imaging pathologischer Kalziumveränderungen in Tiermodellen des akuten Schlaganfalls*. 138 538 Euro.

M.Sc. S. J. POLL-WOLBECK, PD Dr. K.-A. KREUZER, Klinik I für Innere Medizin Köln: *Influence of constitutively active Wnt signaling on the survival of chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells and its experimental antagonization*. 192 100 Euro.

Prof. Dr. B. REICHART, Save a Child's Heart Deutschland, c/o Rette ein Kinderherz e. V., München: *Ein Herz für Tansania*. 302 327 Euro.

PD Dr. H. L. RITTNER, PD Dr. I. E. BLASIG, PD Dr. A. BRACK, Klinik für Anästhesiologie, Universität Würzburg: *Neue molekulare Therapieansätze in der Schmerztherapie durch Öffnung der peripheren Nervenbarriere mittels Tight Junction modulierender Peptiden*. 230 424 Euro.

Prof. Dr. K. L. RUDOLPH, Abteilung für Molekulare Medizin, Universität Ulm: *Stammzell-symposium, Reissensburg, 19. bis 22. Mai 2011 – „Symposium on Molecular Mechanisms of Adult Stem Cell Aging II“ einschließlich Seminarreihe 2010*. 147 644 Euro.

Prof. Dr. M. RÜDIGER, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Dresden: *Prospektive multizentrische Studie zur Überprüfung der Validität eines spezifizierten Apgar-Score.* 279 050 Euro.

D. RYPKE, Mercy Ships Deutschland e.V., Kaufbeuren: *Reconstructing Hope: Togo.* 65 362 Euro.

Prof. Dr. F. SCHAEFER, Prof. Dr. E. RITZ, Dr. G. PIECHA, Medizinische Klinik, Sektion Nephrologie, Universität Heidelberg: *Tagesrhythmus und die fötale Programmierung.* 197 400 Euro.

Prof. Dr. E. SCHLATTER, Dr. B. EDEMIR, Prof. Dr. H.-J. SCHUREK, Medizinische Klinik D, Experimentelle Nephrologie, Universität Münster: *Mechanismus der diuretischen Wirkung von atrialem natriuretischem Peptid und möglicher neuer Therapieansatz bei Hyponatriämie und SIADH.* 336 000 Euro.

Dr. M. R. SCHNEIDER, Dr. M. DAHLHOFF, PD Dr. H. ALGÜL, Institut für Molekulare Tierzucht und Biotechnologie, Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München und II. Medizinischen Klinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München: *Untersuchung der Funktion der ErbB1/ErbB4 Rezeptoren im exokrinen Pankreas und ihre Bedeutung in der akuten Pankreatitis.* 202 670 Euro.

PD Dr. M. SCHUBERT, Klinik II für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln: *Bedeutung einer neuronalen Insulinresistenz für die molekulare Pathogenese der Diabetes mellitus assoziierten Demenz vom Alzheimer-Typ.* 48 094 Euro.

Prof. Dr. J. SCHULZ-MENGER, Experimental and Clinical Research Center – ECRC, AG Kardiologie MRT, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Buch: *Detektion früher Myokardschäden durch morphologische und funktionelle Gewebecharakterisierung*

mittels kardialer Hochfeld-MRT. 281 920 Euro.

Dr. J. SCHWARTZ-KOPFF, Augenklinik, Universität Freiburg: *Bedeutung immunregulatorischer Mechanismen bei der Abstoßungsreaktion eines Hornhauttransplantates im Babyrattenmodell.* 124 330 Euro.

Prof. Dr. B. SELIGER, Institut für Medizinische Immunologie, Universität Halle-Wittenberg: *Einfluss von Tyrosinkinase-Inhibitoren auf die Signalwege und Funktionalität von Immuneffektorzellen.* 269 350 Euro.

Dr. W. SIEBERT, German Rotary Volunteer Doctors e.V., Eggenfelden: *Prophylaxe – Früherkennung und Behandlung häufiger gynäkologisch-geburtshilflicher Erkrankungen bei Frauen in Ghana.* 18 800 Euro.

M. STEIGNER, Die Rummelsberger Dienste für Menschen gGmbH, Schwarzenbruck: *Aktion „Feuerkinder“ in Tansania. Medizinische Hilfe für Kinder und Jugendliche im Nkoaranga-Kreis-krankenhaus.* 50 000 Euro.

Dr. B. STEINER, Klinik für Neurologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte: *Aktivitätsregulierte endogene funktionelle und zelluläre Plastizität in Substantia nigra, Striatum und Hippocampus des adulten Gehirns am MPTP-Tiermodell für transiente Dopamindepletion und bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom – Neuroprotektion, Neurogenese, biochemische, klinische und bildmorphologische Effekte freiwilliger körperlicher Aktivität.* 290 000 Euro.

Prof. Dr. A. STEINKASERER, Dermatologische Klinik, Erlangen: *Therapeutic treatment of paralysis in the experimental-autoimmune-encephalomyelitis model using soluble CD83.* 150 600 Euro.

Prof. Dr. A. STRAUBE, Dr. J. SZECSEI, Neurologische Klinik und Poliklinik im Klinikum Großhadern der Universität München: *Lokomotionstraining mittels*

schmerzloser Bewegungsstimulation. 221 200 Euro.

Dr. J.-K. STRECKER, PD Dr. M. SCHILLING, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität Münster: *Untersuchung der kombinierten Therapie des akuten Schlaganfalls mit mononukleären Stammzellen des Knochenmarkes und dem hämatopoetischen Faktor G-CSF am Modell der experimentellen zerebralen Ischämie.* 159 600 Euro.

Dr. S. C. TAUBER, Prof. Dr. J. GERBER, Neurologische Klinik, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen: *Die Rolle des antimikrobiellen Peptids CRAMP/LL-37 in der bakteriellen Meningitis.* 69 850 Euro.

Dr. C. THIEL, Prof. Dr. C. KÖRNER, Kinderheilkunde I, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Heidelberg: *Untersuchungen zur Signaltransduktion und Embryonalentwicklung in einem Froschmodell für „Congenital Disorder of Glycosylation-la“.* 136 435 Euro.

Dr. G. TUINMANN, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg: *Einfluss der musk-therapeutischen Begleittherapie bei Patienten mit myeloablativer Chemotherapie und Stammzelltransplantation: Eine randomisierte Untersuchung.* 60 845 Euro.

Dr. F. VONDRAN, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover: *Immunmodulation mit regulatorischen T-Zellen in der Leberzelltransplantation.* 92 112 Euro.

Prof. Dr. H. WAGNER, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München: *Antrag auf Förderung eines EKFS-Symposiums: „Resistance and Disease promoting Principles of Innate Immunity“ im Frühjahr 2012, Schloss Elmau/Oberbayern.* 175 000 Euro.

PD Dr. D. WALCHER, Innere Medizin II, Universität Ulm: *Resistin – neu identifiziertes Chemokin für CD4-positive Zellen-proinflammatorischer Mediator in chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.* 110 400 Euro.

Dr. M. WEBER, Neurologische Klinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München: *The role of B cells in Progression and Regulation of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis.* 74 200 Euro.

Prof. Dr. R. G. WEBER, Institut für Humangenetik, Universität Bonn: *Untersuchung zur funktionellen Bedeutung von neu identifizierten Aberrationen in vier Kandidatengen für kongenitale Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege.* 178 000 Euro.

Dr. T. WEICHHART, PD Dr. M. SÄEMANN, Klinik für Innere Medizin III, Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Medizinische Universität Wien: *Vergleichende Zusammensetzung des Proteoms von High-Density Lipoprotein und Evaluation neuer Biomarker bei Diabetes mellitus, rheumatoider Arthritis, chronischer Niereninsuffizienz und akutem Koronarsyndrom.* 189 930 Euro.

R. WEISER, Straßensozialarbeit Göttingen: *Beihilfe zur med. Notfallversorgung für das Haushaltsjahr 2011.* 6 260 Euro.

PD Dr. J. WINKELMANN, Neurologische Klinik, Klinikum rechts der Isar, München: *Functional Genomics of Restless Legs Syndrome.* 81 000 Euro.

Dr. M. WÖRNLE, Medizinische Poliklinik, Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt: *Die immunregulatorische Rolle von TNF-alpha und vivaler Rezeptoren bei inflammatorischen Nierenerkrankungen.* 141 000 Euro.

Dr. P. WÜTHRICH, Prof. Dr. F. STÜBER, Prof. Dr. F. C. BURKHARD, Abteilung für Anästhesiologie und Schmerz-

therapie, Inselspital Bern: *Effects of noradrenaline administration combined with restrictive intraoperative fluid substitution on blood loss and perioperative outcome in patients undergoing open radical cystectomy*. 121 000 Euro.

PD Dr. A. ZARBOCK, Klinik für Anästhesiologie, Universität Münster: *Else Kröner Exzellenzstipendium 2010*. 300 000 Euro.

Dr. A. ZIESENISS, Abteilung Kardiovaskuläre Physiologie, Universität Göttingen: *The Role of HIF-1 α and Prolyl-4-Hydroxylase Domain Enzymes in the Heart: Novel Therapeutic Targets in Ischemic Heart Disease*. 90 000 Euro.

PD Dr. A. ZIRLIK, Medizinische Klinik III, Kardiologie, Universität Freiburg: *Therapeutic targeting of the CD40L-Mac-1 dyad as potential treatment for atherosclerosis*. 123 870 Euro.

2011

PD Dr. H. ALGÜL, II. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München: *Die Funktion von IL-6 Signaling and Transsignaling in einem Krankheitsmodell für das Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*. 327 000 Euro.

Dr. D. ATANACKOVIC, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg: *Sperm-specific lysozyme-like protein 1 (SLLP1) als potenzielles Target für die zielgerichtete Therapie des Multiplen Myeloms*. 155 064 Euro.

H.-G. BAYER, Stiftung Kinderzukunft, Gründau: *Ausbau des Gesundheitszentrums „Aldea Infantil“ für Versorgung und eigenverantwortliche Prävention in Armengebieten Guatemalas*. 202 954 Euro.

PD Dr. A. V. BAZHIN, Prof. Dr. J. SCHMIDT, Prof. Dr. V. UMANSKY, Chirurgische Klinik, Universität Heidelberg: *Un-*

tersuchung des cAMP-Metabolismus von regulatorischen T-Zellen und dessen Bedeutung für die Krebstherapie. 225 000 Euro.

Prof. Dr. A. BECKER, Institut für Neuropathologie, Universität Bonn: *Analysis of neural progenitors and aberrant micro-networks in a TSC1 allelic variant based focal brain malformation model*. 246 000 Euro.

Dr. T. BERGLER, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universität Regensburg: *Auswirkungen der Interaktion von Toll-like Rezeptoren mit dem TNF- α -Signalweg für einwandernde Zellen nach Nierentransplantation*. 165 285 Euro.

Dr. A. BEILHACK, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Zentrum für Experimentelle Molekulare Medizin, Universitätsklinikum Würzburg: *Else Kröner-Forschungskolleg Würzburg – Interdisziplinäre translationale Immunologie*. 1 000 000 Euro.

Dr. O. BLEIZIFFER, PD Dr. U. KNESEER, Plastisch- und Handchirurgische Klinik, Universität Erlangen: *Modulation der Angiogenese im Modell der arteriovenösen Gefäßschleife durch transgene endotheliale Progenitorzellen*. 183 000 Euro.

P. BÖTTCHER, Med-care for People in Eritrea e. V., Köln: *Verbesserung der HNO-med. Versorgung der eritreischen Bevölkerung durch Erweiterung der bestehenden HNO-Ambulanz in Eritrea (Asmara)*. 271 878 Euro.

Prof. Dr. E. BRAND, Dr. K. KUSCHE-VIHROG, Medizinische Klinik und Poliklinik D, Universität Münster: *Mechanismen der Endothelzell- und Gefäßsteifigkeit in Abhängigkeit vom genetischen Status - epithelialer Na⁺-Kanal, Na⁺/K⁺-ATPase und Mineralokortikoid-Rezeptor als Modulatoren*. 291 700 Euro.

Prof. Dr. G. BRINGMANN, Institut für Organische Chemie, Universität Würzburg: *Re-installment of Excellence*

at the University of Kinshasa. 165 570 Euro.

Prof. Dr. T. CHAVAKIS, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universität Dresden: *Regulation of adipose tissue inflammation by the complement system*. 281 400 Euro.

Prof. Dr. M. CLASSEN, Prof. Dr. V. DIEHL, Gastroenterology Foundation München e. V., II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München: *Errichtung eines „East-African Training Center in Tanzania for Gastroenterology, Hepatology and Digestive Oncology“*. 407 100 Euro.

Dr. G. EGERVARI, Catholic Media e. V., Düsseldorf: *Medical Mission Quintana Roo 2011, Mexiko*. 28 000 Euro.

PD Dr. G. FINKENZEL-LEER, Prof. Dr. G. B. STARK, Abteilung Plastische und Handchirurgie, Universität Freiburg: *Entwicklung vaskularisierter Knochenimplantate unter Verwendung autologer adultler Progenitorzellen*. 237 500 Euro.

Dr. M. GENTZSCH, University of North Carolina, Chapel Hill, USA: *Small-molecule correction of $\Delta F508$ CFTR trafficking, stability and function in well-differentiated cultures of primary human airway epithelia*. 128 584 Euro.

Dr. J. GROMMES, PD Dr. O. SÖHNLEIN, Institut für Molekulare Herz-Kreislauforschung, Universität Aachen: *Einfluss von m-key und Succinobucol auf die Aktivierung der neutrophilen Granulozyten im akuten Lungenschaden*. 74 650 Euro.

Dr. J. HASSFELD, Diospi Suyana e. V., Darmstadt: *Vorsorgeuntersuchung des Zervixkarzinoms im Distrikt Cwahuasi, Missionskrankenhaus Diospi Suyana, Peru*. 13 780 Euro.

Dr. M. KARAKAS, Klinik für Innere Medizin II – Kardiologie, Universität Ulm: *Hämodyna-*

mische und molekulare Effekte von Sauerstoff bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Mehrgefäß-KHK. 175 000 Euro.

Dr. E. KEMTER, Prof. Dr. Dr. R. WANKE, Molekulare Tierzucht und Biotechnologie, Genzentrum, Ludwig-Maximilians-Universität München: *Characterization of the pathophysiology of thrombotic microangiopathy in the mutant Gimap8Q123STOP mouse line*. 281 100 Euro.

Prof. Dr. T. KLOCK-GETHER, Medizinische Fakultät der Universität Bonn: *Else Kröner-Forschungskolleg Bonn – Angeborene Immunität und chronische Organdysfunktion*. 1 000 000 Euro.

Prof. Dr. I. KLÖTING, J. BAHR, Institut für Pathophysiologie, Universitätsmedizin Greifswald: *Genetische Analyse des Chromosoms Gq32 bei der Ratte und 14q32 beim Menschen*. 270 624 Euro.

Dr. M. KOKOZIDOU, Klinik für Gefäßchirurgie, Klinikum der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen: *Development of neointimal hyperplasia in arterialized veins: The protective role of vitamine K2 and the link to calcification*. 132 600 Euro.

Dr. B. KOST, Prof. Dr. M. SIEBECK, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Innenstadt, Klinikum der Universität München: *LMU-JU Gynaecology and Obstetrics Undergraduate Exchange Program*. 52 020 Euro.

Dr. J. KUHN, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Köln: *Tiefe Hirnstimulation (THS) im Nucleus accumbens (NAcc) zur Behandlung stoffgebundener Abhängigkeiten bzw. langjähriger Opioid-Abhängigkeit – NASA*. 133 540 Euro.

PD Dr. T. LIEHR, Dr. M. VOLLETH, Institut für Humangenetik, Universität Jena: *Anlage einer Zellbank für kleine*

überzählige Markerchromosomen.
215 000 Euro.

Prof. Dr. K. MÜHLE-
MANN, Klinik für Infektiologie,
Inselspital Bern: *Symptomatic
therapy of uncomplicated lower
urinary tract infections in the
ambulatory setting. A randomized,
double blind trial.* 62 000 Euro.

Prof. Dr. A. MÜNCHAU,
Klinik für Neurologie, Universi-
tätsklinikum Hamburg-Eppendorf,
Hamburg: *Untersuchung neuro-
naler Grundlagen des Spiegelein-
neronsystems bei Erwachsenen mit
„high-functioning“-Autismus/As-
perger-Syndrom.* 47 769 Euro.

PD Dr. D. PATSCHAN,
Abteilung Nephrologie und Rheu-
matologie, Universität Göttingen:
*Inhibition der endothelial-mesen-
chymalen Transition bei chronisch
hyperintensiver und diabetischer
Nephropathie durch syngene endothe-
liale Vorläuferzellen.* 155 680 Euro.

PD Dr. O. PENACK, Me-
dizinische Klinik III, Hämatologie,
Onkologie, Charité-Universitäts-
medizin Berlin, Campus Benjamin
Franklin: *Mechanismen der Neo-
vaskularisierung, Entzündung und
Tumorstadium nach allogener
hämatopoetischer Stammzelltrans-
plantation.* 378 600 Euro.

Prof. Dr. P. RADER-
MACHER, Klinik für
Anästhesiologie, Universität Ulm:
*Effekte des PPAR- β / Δ -Antagonisten
GW0742 auf Nieren- und Herz-
funktion sowie Organmorphologie
bei fäkaler Peritonitis des Schweins.*
146 648 Euro.

H. RADTKE, Fundação
do Rim Francisco Santino Filho,
Rio de Janeiro, Brasilien: *Support
to Renal Chronic Children and
Adolescents of Rio de Janeiro.*
172 000 Euro.

R. REUBELT, Hoffnungs-
zeichen/Sign of Hope e. V., Singen:
*Projekt zur Verbesserung der
Basisgesundheit der Bevölkerung
von Panyijar County im südlichen
Sudan.* 85 000 Euro.

Prof. Dr. D. A. REU-
TER, Dr. S. HAAS, Klinik

und Poliklinik für Anästhesi-
ologie, Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf, Hamburg:
*Experimentelle Evaluierung der
Elektroimpedanztomografie zur
nicht-invasiven Erfassung des
extravaskulären Lungenwas-
sers im akuten Lungenschaden.*
183 540 Euro.

Prof. Dr. M.-A. REY-
MOND, Klinik für Chirurgie,
Evangelisches Kreiskrankenhaus
Bielefeld: *Ausbildung des chirur-
gischen Nachwuchses in Kirgisien.*
126 600 Euro.

Prof. Dr. H. RICHTER-
APPELT, Klinik und Poliklinik
für Psychiatrie und Psycho-
therapie, Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf, Hamburg:
*Androgene, Lebensqualität und
Weiblichkeit: Ein Vergleich von
Frauen mit kompletter Andro-
geninsensitivität (bei 46, XY
Chromosomensatz), Frauen mit
Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-
Syndrom,
und Frauen mit einem
Polyzystischen Ovar Syndrom.*
66 000 Euro.

Prof. Dr. S. ROTH, Dr. S.
KUKUK, Klinik für Urologie,
Helios-Klinikum, Wuppertal:
*Urologisches Kooperationsprojekt
Retroperitoneale Fibrose (RPF) –
Patientenregister mit Biobank zur
Entwicklung diagnostischer und
therapeutischer Handlungsempfeh-
lungen.* 216 070 Euro.

D. RYPKE, Mercy Ships
Deutschland e. V., Kaufbeuren:
Reconstructing Hope: Sierra Leone.
95 850 Euro.

PD Dr. S. SCHINNER,
Klinik für Endokrinologie, Dia-
betologie, Universität Düsseldorf:
*Pankreatische alpha-Zell Funktion
in Abhängigkeit vom Alter des
Organismus: Modulation durch
metabolische Stimuli und Inkre-
tine beim Diabetes mellitus Typ 2.*
93 100 Euro.

Prof. Dr. F. J. SCHWEI-
GERT, Institut für Ernährungs-
wissenschaft, Universität Potsdam:
*Entwicklung eines nicht-invasiven
Monitoring-Systems zur indivi-
duellen Steuerung der Vitamin-A-*

*Substitution zur Prävention der
Bronchopulmonalen Dysplasie bei
Neugeborenen unter 1500 g Geburts-
gewicht.* 116 500 Euro.

Prof. Dr. R. SKODA, Dr.
A. KAROW, Experimentelle
Hämatologie, Universitätsspital
Basel: *Genetic alterations in mye-
loproliferative disorders – tools to
study the clonal evolution of disease.*
244 970 Euro.

PD Dr. M. SPITZER,
Augenheilkunde, Universitätskli-
nikum Tübingen: *Förderung der
augenmedizinischen Ausbildung
und Versorgung in Malawi.*
241 150 Euro.

Prof. Dr. R. A. K. STAHL,
III. Medizinische Klinik, Zentrum
für Innere Medizin, Universitätskli-
nikum Hamburg-Eppendorf, Ham-
burg: *Prädiktive Bedeutung von
anti-Phospholipase A₂-Rezeptor-
Antikörpern bei der primären,
membranösen Glomerulonephritis.*
120 956 Euro.

Prof. Dr. S. STILGEN-
BAUER, Innere Medizin
III, Universitätsklinikum Ulm:
*Else Kröner-Forschungskolleg
Ulm – Stammzellen, Alterung
und maligne Transformation.*
1 000 000 Euro.

Dr. C. STOCKING, Hein-
rich-Pette-Institut für experimen-
telle Virologie und Immunologie,
Universität Hamburg: *Analyse der
CRLF2/JAK2 Signalkaskade in
akuten lymphoblastischen Leuk-
ämien mit schlechter klinischer
Prognose.* 258 280 Euro.

PD Dr. M. STOCK-
MANN, Dr. A. SCHULZ-
MALINOWSKI, Klinik für
Allgemein-, Viszeral- und Trans-
plantationschirurgie, Charité-Uni-
versitätsmedizin Berlin, Campus
Virchow-Klinikum: *Untersuchung
der Zytokin und Wachstumsfaktor-
verläufe während der Leberrege-
neration nach Leberteilresektion.*
210 480 Euro.

Prof. Dr. W. WAGNER,
Dr. Dr. T. SARIC, Stammzell-
biologie und Cellular Engi-
neering, Medizinische Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen

Technischen Hochschule Aachen,
Institut für Physiologie und
Pathophysiologie der Universität
Köln: *Identification of Gene Sig-
natures involved in Cellular Aging
of Human Mesenchymal Stromal
Cells.* 299 350 Euro.

Prof. Dr. H. E. WAS-
MUTH, Medizinische Klinik III,
Klinikum der Rheinisch-Westfä-
lischen Technischen Hochschule
Aachen: *Funktionelle Bedeutung
der Chemokine CCL5, CXCL4 und
ihrer Rezeptoren für Adipositas
und Fettlebererkrankungen.*
234 000 Euro.

PD Dr. D. WOLFF, Prof.
Dr. B. BANAS, Abteilung
Hämatologie und internisti-
sche Onkologie, Universität
Regensburg: *Entwicklung und
Validierung eines Comorbiditäts-
Index für Patienten nach allogener
Blutstammzelltransplantation
sowie Nierentransplantation.*
288 792 Euro.

N. TURNER, Stiftung Lin-
dauer Nobelpreisträgertreffen am
Bodensee, Lindau: *Förderung von
20 Fellowships für junge Forscher
zur Teilnahme an der 61. Tagung
der Nobelpreisträger vom 26.6. bis
1.7.2011 in Lindau.* 50 000 Euro.

Dr. G. A. ZAKARIA,
Bangladesch Studien- und
Entwicklungszentrum e. V., Wiehl:
*Aufbau eines Mutter-Kind-Gesund-
heitszentrums in Ekurkuri (Bolia)
im Bezirk Naogaon, Bangladesch.*
49 000 Euro.

Prof. Dr. M. ZEIER,
Nierenzentrum Heidelberg, Uni-
versität Heidelberg: *Aufbau einer
nephrologischen Ambulanz im Rah-
men eines ambulanten und Mobilen
Klinik-Netzwerkes zur Prävention
und Diagnostik von Nierenkrank-
heiten bei HIV-infizierten und
nicht HIV-infizierten Personen
im Großraum Lusaka/Sambia.*
351 000 Euro.

IV —

Stiftungsorgane und Personen

Verwaltungsrat

Dr. Dieter Schenk (*Vorsitzender*)

Dr. Karl Schneider (*stellvertretender Vorsitzender*)

Dipl.-Kfm. Winfried Baranowski

Andreas Berninger

Vorstand

Rudolf Herfurth

PD Dr. Susanne Schultz-Hector

Wissenschaftskommission

Prof. Dr. Hans-Peter Schuster (*Vorsitzender*)

Prof. Dr. Konrad Meßmer

PD Dr. Sascha Pahernik

Prof. Dr. Heike L. Pahl

Beauftragte für Humanitäre Fragen

Dr. Carolin Kröner

Geschäftsstelle

Ralf Düringer

