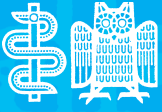


UKS Report



Zeitschrift des Universitätsklinikums des Saarlandes und des Vereins seiner Freunde

Ausgabe II/2005

Die Forschungspreise 2005

Auf dem Weg zu neuen Therapien



Foto: Koop

**Sechs Homburger Forschungsprojekte
von den Freunden des Universitätsklinikums
des Saarlandes e.V. ausgezeichnet**

Themen:

- Bauchspeicheldrüsenkrebs:
Neue Tumor-Antigene
- Herzinsuffizienz und krankhafte
Vergrößerung des Herzmuskels
- Gentherapie
gegen das Leberzellen-Karzinom
- Gebärmuttererkrankung
Endometriose
- Verkalkung von Blutgefäßen
Koronare Atherosklerose
- Immuntherapie
bössartiger Lymphome

Inhalt

- 2 Forschung und Nachwuchs-
förderung
- 3 50 Jahre Krankenpflegeschool



- 4 Forschungspreise 2005
- 6 Prof. Dr. Diether Breitenbach
70 Jahre
- 7 Das Klinikum im Internet
- 8 Bluthochdruck – Schlaganfall –
Alzheimer
- 9 Hirnschrittmacher gegen Zittern –
Neue Krampfader-Therapie



- 10 Schutzimpfungen –
Nierenerkrankungen
- 11 Medizinisches Lexikon
- 15 11 Jahre Hornhautprothesen –
Zucker in der Schwangerschaft
- 16 Brustkrebs – Schutz und Würde
alter Menschen – Neue Wege
in der Psychiatrie
- 17 Erhöhte Homocystein-Werte –
Hepatitis: Neue Modellregion
- 18 Robert-Koch-Klinik (Innere V)
- 19 Abteilung für Krankenhaushygiene
- 20 Auszeichnungen und Ehrungen
- 22 Waldwirtschaft – Kinderkliniken
- 23 Ernährungstipp



Die Forschungspreise 2005 der Freunde des Universitätsklinikums

**Prof. Dr.
Diether Breitenbach**

Vorsitzender
der
Freunde
des Universitäts-
klinikums
des Saarlandes e.V.



Aus insgesamt 23 preiswürdigen Anträgen hat der Fachbeirat des Vereins in diesem Jahr 6 Forschungsprojekte zur Förderung empfohlen, die ein hohes wissenschaftliches Niveau aufweisen und sich zugleich mit sehr praxisnahen Fragestellungen der Entwicklung neuer Therapien befassen. Die Förderung dieser Projekte soll die Antragsteller dabei unterstützen, ihre neuen, zukunftsweisenden Therapiekonzepte aufgrund

der in einem Jahr erzielten Ergebnisse in größeren Forschungsprogrammen weiter zu entwickeln und bis zur klinischen Erprobung zu führen.

Forschungspreise seit 1999 in Höhe von mehr als 190.000 Euro

Die Forschungspreise der Freunde des Universitätsklinikums des Saarlandes e.V. wurden erstmals für das Jahr 1999 ausgelobt. Seither haben 132 Forscher bzw. Forschergruppen Anträge für diese Preise eingereicht, von denen 36 Projekte mit insgesamt mehr als 190.000 Euro ausgezeichnet wurden.

Ein so hoher Betrag wäre aus den Vereinsbeiträgen der Mitglieder allein nicht möglich geworden, sondern bedurfte und bedarf auch künftig der Spenden von großzügigen Förderinnen und Förderern. Dabei handelt es sich vor allem um dankbare Patientinnen und Patienten des Klinikums sowie um Personen, die sich dem Universitätsklinikum beruflich oder privat besonders

verbunden fühlen und bei besonderen Anlässen auf Geschenke zugunsten von Spenden für die Forschungsförderung verzichten.

Mäzene der Forschungspreise

Seit dem Jahr 2000 werden einzelne Forschungspreise des Vereins nach einer Förderin oder einem Förderer benannt, soweit die Summe der Spenden, die von den Mäzänen selbst gewährt werden oder bei Jubiläen zu ihren Ehren gesammelt worden sind, ca. 5.000 Euro betragen. Für die Forschungspreise des Jahres 2005 sind dies:

- **Christel und Karl Jakoby**
- **Dr. Klaus und Marliese Kiefer**
- **Justizrat Prof. Dr. jur. Egon Müller**
- **Prof. Dr. med. Wolf-Ingo Stuedel**

Die Freunde des Universitätsklinikums bedanken sich im Namen der Preisträgerinnen und Preisträger.

Forschung schafft Heilung: Weltweit vernetzt und doch ganz nah am Patienten

„Die Patienten erwarten zu Recht, dass sie im Uniklinikum nach dem besten aktuellen Stand der klinischen Forschung behandelt werden“, sagt Prof. Dr. Hans Köhler, Ärztlicher Direktor des UKS. Und Forschung schafft Heilung – denn sie mündet am Ende in die Entwicklung neuer Therapien zum Wohl der Patienten.

Schwerpunkte der medizinischen Forschung am UKS liegen in der Zell- und Molekularbiologie, Genetik und Bioinformatik. Zwei Graduiertenkollegs, ein Sonderforschungsbereich und zahlreiche über Drittmittel geförderte Projekte unterstreichen die Homburger Kompetenz auf diesen Gebieten. „Wir führen den Nachwuchs an molekularbiologische Methoden der Zellforschung heran, die beispielsweise zur Weiterentwicklung der Gen- und Immuntherapie eingesetzt werden“, erläutert Prof. Montenarh, Dekan der Medizinischen Fakultät der Uds. Er ist Sprecher des Kollegs „Zelluläre Regulation und Wachstum“. Durch das Verständnis der Vorgänge in Zellen wird der Zugang zur Behandlung von Stoffwechselstörungen und verschiedenen Arten von Krebs gelegt.

Ein zweites Graduiertenkolleg in Kooperation mit der Universität Kaiserslautern (Titel: „Molekulare, physiologische und pharmakologische Analyse von zellulärem Membrantransport“) unter stellvertretender Leitung von Professor Dr. Richard Zimmermann (Medizinische Biochemie) beleuchtet die Transport-Tricks von Zellen: Wie Stoffe hinein- und andere wieder heraustransportiert werden.

Der Zell- und Molekularbiologie ist seit 1999 auch ein Sonderforschungsbereich (SFB) unter Leitung von Prof. Dr. Veith Flockerzi gewidmet. Der SFB „Räumlich-zeitliche Interaktionen zellulärer Signalmoleküle“ wird nun nach internationaler Begutachtung für weitere drei Jahre gefördert. Das Interesse reicht dabei von der Betrachtung einzelner Gene für die Entstehung von Erinnerungen und Gedächtnisinhalten über die Erforschung neuer Gene zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzrhythmusstörungen bis hin zu neuen Ansätzen in der Therapie von Diabetes. Im Rahmen der Arbeiten des SFB konnte nun ein Molekül

identifiziert werden, das als neuer Angriffsort für zukünftige Medikamente zur Behandlung von Typ-2 Diabetes in Frage kommt.

Weiterhin spielt die kardiologisch-klinisch ausgerichtete Grundlagenforschung am UKS eine große Rolle. Stichpunkte sind Stammzell-Therapie, Schrittmachertherapie und präventive Kardiologie. Auch in der Neurobiologie sind die Homburger führend.

Im Netzwerk der European Graduate School of Neuroscience (EURON) befassen sich die Doktoranden u. a. mit Mechanismen der Hirnfunktion während der Hirnentwicklung, im alternden Hirn und bei krankhaften Prozessen, beispielsweise bei der Alzheimer-Demenz und der Friedreich-Ataxie.

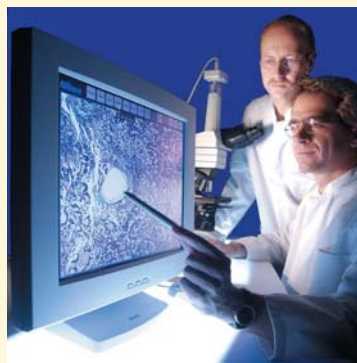
Die Arbeitsgruppe von Prof. Löbrich beschäftigt sich mit der Erfassung von Schäden an der DNA, dem Erbgut der Zelle nach Röntgenbestrahlung. Er versucht herauszufinden, wie die Zelle diese Schäden repariert und wie sie ihr normales Leben fortsetzt.

Spitzenforschung wird am UKS auch in enger Kooperation mit Experten der Pharmazie und Bioinformatik auf dem Spezialgebiet des Arzneimitteltransportes und der Zell-Programmierung betrieben. Verschiedene Arbeitsgruppen der Saar-Uni erhalten im Rahmen des Groß-Projektes CellPROM („Cell Programming by Nanoscaled Devices“) eine Förderung durch die EU. CellPROM steht unter Federführung von Professor Günter R. Fuhr (Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik). Jeder Mensch, egal wie alt oder welchen Geschlechts, besitzt so etwas wie eine kleine Zellfabrik, die bis zu 200 verschiedene Zelltypen nachbilden kann. Ist dies erst einmal enträtselt, eröffnen sich neue Wege für die zukünftige Therapie von Krankheiten wie Diabetes, Alzheimer oder Multipler Sklerose, bei denen massenhaft Zellen zugrunde gehen.

Mit Hilfe ausgeklügelter bio-mathematischer Modelle versuchen die Forscher neue Therapien gegen das Hepatitis-C und HIV-Virus zu entwickeln. So wurde unter Leitung von Professor Dr. Stefan Zeuzem (Direktor Innere Medizin II) eine neue Klinische Forschergruppe ins Leben gerufen, die sich mit Hepatitis C-Virusinfektionen befasst. Zur Zeit befinden sich weltweit ca. 100 Medikamente gegen das Hepatitis C-Virus in der präklinischen und klinischen Entwicklung. Mit geeigneten Bioinformatik-Programmen könnten Pharmazeuten die Wirkung von Arzneistoffen rascher beurteilen. Die beteiligte Arbeitsgruppe unter der Leitung von Prof. Dr. Hans Köhler (Innere Medizin IV) erzielte bereits international beachtete Forschungsergebnisse zur Immunologie bei HIV- und CMV-Infektionen (CMV ist ein Vertreter der Herpes-Viren), die in das Projekt einfließen werden.

Im Bereich der Tumorimmunologie können von Seiten der Inneren Medizin I (Direktor: Prof. Dr. Michael Pfreundschuh) Erfolge in der Identifizierung neuer Tumorentantigene aufgewiesen werden. (ruf)

Medizinische Forschung rettet Leben



**Auch kleine Spenden, steuerlich absetzbar,
kommen bei uns zu 100%
der medizinischen Forschung zugute**

Freunde des Universitätsklinikums
des Saarlandes e.V.
Konto 1011100375 - Kreissparkasse Saarpfalz
(BLZ 594 500 10)

Die Preisträgerinnen und Preisträger stellen sich vor

Dr. med. Matthias W. Laschke, Institut für Klinisch-Experimentelle Chirurgie

Neuer Therapieansatz zur Behandlung der Endometriose

(Prof. Dr. Wolf-Ingo Studel-Preis)

Die Endometriose ist eine der häufigsten Erkrankungen in der Gynäkologie. Sie ist definiert als das Wachstum von Herden versprengter Gebärmutter-schleimhaut (Endometrium), die sich vorwiegend in der Bauchhöhle ausbilden. Weltweit sind davon ca. 10-15% der Frauen betroffen. Die Patientinnen leiden unter Unfruchtbarkeit, zyklischen Unterbauchschmerzen sowie Menstruationsstörungen.

Eine Endometriose kann entstehen, wenn während der Menstruation abgestoßene Schleimhaut aus der Gebärmutter durch die Eileiter in den Bauchraum gelangt.

Dort wachsen die Gewebefragmente auf dem Bauchfell an. Angiogenese, d.h. die Entwicklung neuer Blut-



Dr. med. Matthias W. Laschke

gefäße, stellt einen entscheidenden Schritt in diesem Prozess dar, da das Endometrium-Gewebe eine eigene Blutversorgung benötigt, um dauerhaft überleben zu können.

Daher wurde am Institut für Klinisch-Experimentelle Chirurgie ein neues tierexperimentelles Modell zur Untersuchung der Endometriose etabliert, mit dem die Angiogenese in transplantiertem Endometrium erstmals genauer analysiert werden kann.

Die Cyclooxygenase-2 ist ein Schrittmacherezym der Prostaglandinsynthese, das bei Entzündung gebildet wird und auch bei der Endometriose nachgewiesen werden konnte.

Interessanterweise gibt es auch Hinweise, dass der Einsatz von Cyclooxygenase-2-Inhibitoren in tierexperimentellen Studien zu einer Rückbildung von Endometriose-Herden führen kann. Es ist allerdings nicht geklärt, auf welche Mechanismen diese Rückbildung zurückzuführen ist.

Eine mögliche Erklärung wäre die anti-angiogene Wirkung von Cyclooxygenase-2-Inhibitoren, die bereits in Tumormodellen beschrieben wurde. Anhand des Homburger Endometriose-Modells soll daher nun untersucht werden, in welcher Weise die Inhibition der Cyclooxygenase-2 die Angiogenese in Endometriose-Herden beeinflusst.

Die gewonnenen Erkenntnisse könnten wesentlich dazu beitragen, Cyclooxygenase-2-Inhibitoren als anti-angiogenes Therapiekonzept zur Behandlung der Endometriose in die Klinik einzuführen.

Dipl.-Biol. Jörg Haupenthal und PD Dr. Dr. Albrecht Piiper, Innere Medizin II

Gentherapeutische Behandlung des Leberkarzinoms mittels RNA-Interferenz

(Prof. Dr. Egon Müller-Preis)



Dipl.-Biol. Jörg Haupenthal PD Dr. Dr. Albrecht Piiper

Das Leberzellkarzinom ist hoch resistent gegenüber Zytostatika und deshalb bisher kaum therapierbar. Eine vielversprechende Therapie führt künftig in der Ausschaltung der Expression fehlregulierter Gene liegen, die Ursache dieser Therapieresistenz sind. Auf der Basis umfangreicher gentechnischer Vorarbeiten will die Studie in Tierversuchen weitere Erkenntnisse über den Einsatz von kurzen, doppelsträngigen RNA-Molekülen, sog. „small interfering RNAs (siRNAs)“, bei der Therapie des Leberzellen-Karzinoms gewinnen. Die Studie erfolgt in Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut der Universität Heidelberg. Auf der Basis der gewonnenen Ergebnisse soll ein Förderantrag bei der Mildred-Scheel-Stiftung oder der DFG gestellt werden.

Dr. med. Heike Liewen und Dr. med Frank Stenner-Liewen, Innere Medizin I, Onkologisches Labor

Ein bakterielles Toxin zur Immuntherapie bösartiger Lymphome

(Dr. Klaus und Marliese Kiefer-Preis)



Dr. med. Heike Liewen

Dr. med. Frank Stenner-Liewen

Lymphome sind bösartige Erkrankungen lymphatischer Zellen, der sogenannte Lymphdrüsenkrebs. Unter allen Tumorerkrankungen machen die Lymphome 6,3% aus, Tendenz steigend. Ca. 4-8 von 100.000 BürgerInnen werden pro Jahr in Deutschland davon als Patienten unmittelbar betroffen. In den letzten Jahren hat sich die Aussicht auf Heilung dieser Erkrankungen vergrößert, insgesamt bleibt die Prognose aber unbefriedigend. Die internistische Klinik I des Universitätsklinikums Homburg ist aktiv an laufenden Studien bösartiger Lymphome beteiligt, die bundesweite Studienzentrale für bestimmte sehr aggressive Lympho-

me ist hier angesiedelt. Intensive Forschungsbemühungen gelten der Verbesserung der Therapie der Lymphome.

Neben herkömmlicher Chemotherapie gewinnen neue Therapieformen zunehmend an Bedeutung. Insbesondere Antikörper bergen aufgrund ihrer hohen Spezifität und guten Verträglichkeit ein enormes therapeutisches Potenzial. Durch Verbindung der Antikörper mit einem Zellgift oder Radiochemikon erhält man ein noch effektiveres Medikament. Ein solches sogenanntes Immuntoxin wollen wir kreieren.

Unsere Arbeiten begannen 2001 am Burnham Institut in La Jolla, Californien, USA. Dort untersuchten wir CADD, ein aus dem Genom von Chlamydia trachomatis stammendes bakterielles Protein.

Dieses Toxin wirkt tödlich auf menschliche Zellen. Zum einen ist es ein für Säugerzellen giftiges Redoxenzym, das den zellulären Energiehaushalt stört, zum anderen vermag CADD den programmierten Zelltod, die sogenannte Apoptose, auszulösen. Mit der Klonierung und Charakterisierung der biologischen Wirkung von CADD einschließlich der Aufklärung der Kristallstruktur dieses Moleküls haben wir die Grundlagen für den Einsatz dieses Moleküls als Immuntoxin geschaffen. Da CADD, nur wenn es ins Innere einer Zelle gelangt, die beschriebenen Wirkungen entfaltet, eignet es sich in besonderem Maße als potenzielles Immuntoxin.

Seit unserer Rückkehr ans Uniklinikum Homburg arbeiten wir daran, dieses Toxin zur Immuntherapie bösartiger Erkrankungen nutzbar zu machen. Als Modelltumor dienen hochmaligne Lymphome, eine Anwendung zur Therapie anderer Tumoren ist, nach erbrachttem Wirksamkeitsbeweis, denk- und machbar. Zum jetzigen Zeitpunkt befinden wir uns in der präklinischen Testung unterschiedlicher Immuntoxinstrukturen.

Dr. med. Erik B. Friedrich, Innere Medizin III

Ein Gefäßwandprotein mit großer Bedeutung für die Entstehung von Gefäßverkalkungen (Atherosklerose)

Die Bildung neuer Blutgefäße (Angiogenese) ist nicht nur unter normalen Bedingungen wie beispielsweise der vorgeburtlichen Entwicklung sehr wichtig, sondern spielt auch bei der späteren Entstehung vieler Krankheiten wie der Verkalkung von Blutgefäßen (Atherosklerose), der Reparatur von minderdurchbluteten Geweben und der Absiedelung von Tumorzellen eine wichtige Rolle. Dabei kommt bislang nur unzureichend charakterisierten Faktoren, die Einfluss auf das Überleben und den programmierten Zelltod (Apoptose) von Endothelzellen nehmen, eine Schlüsselrolle zu. Endothelzellen bilden die innerste Schicht der Blutgefäßwand und besitzen an ihrer Oberfläche bestimmte Moleküle (so genannte Integrine), die den Kontakt mit anderen Zellen und den umgebenden Strukturen vermitteln sowie für Bewegung, Entwicklung und Überleben wichtige Signale übermitteln. Die Integrin-

Linked Kinase (ILK) ist ein oberflächennahes Eiweißmolekül, das eine Brücke zwischen den Integrinen an der Zelloberfläche und dem skelettartigen bindegewebigen Struktursystem (Aktin-Zytoskelett) im Zellinneren bildet, und andere Signalübermittlungsmoleküle wie beispielsweise die Akt (auch Protein Kinase B genannt) reguliert.



Dr. med. Erik B. Friedrich

Hierdurch kann die ILK in Zellen wichtige Signale für Überleben, Wachstum, Vermehrung und Entwicklung übermitteln. Wird die ILK im Tiermodell in allen Zellen ausgeschaltet (ILK-knockout), so zeigt sich ein ähnliches Bild wie nach Ausschaltung bestimmter Integrine und die Tiere versterben früh in der Embryonalentwicklung an mangelhafter Implantation der Frucht, was letztendlich auch mit der fehlenden Bildung von Gefäßen in Zusammenhang stehen könnte. Unsere Studien zeigen erstmals, dass die ILK außerhalb und innerhalb des intakten Organismus eine für das Überleben von Endothelzellen entscheidende, den programmierten Zelltod hemmende Rolle spielt. Diese Erkenntnisse vertiefen die Grundlagen für das Verständnis der Regulation des strukturellen Erhalts und der Neubildung von Gefäßen unter Normalbedingungen, und zeigen darüber hinaus möglicherweise neue Ansatzpunkte für die Therapie von Gefäßerkrankungen wie der Atherosklerose auf. Es ist nun geplant, die Rolle der ILK in den für die Entstehung der Atherosklerose ebenfalls sehr wichtigen glatten Gefäßmuskelzellen zu charakterisieren, und die Bedeutung der ILK für die etablierte anti-atherosklerotische Therapie mit Statinen zu evaluieren.

Dr. med. Heiko Kilter, Innere Medizin III

Atypische Proteinkinase C: Neuer Angriffspunkt für eine präventive Herzinsuffizienz-Therapie

(Christel und Karl Jakoby-Preis)

Die Herzinsuffizienz, häufig Folge einer koronaren Herzkrankheit und/oder einer langjährig bestehenden arteriellen Hypertonie, stellt eine der häufigsten chronischen Erkrankungen in den westlichen Industrienationen dar, insbesondere bei älteren Patienten. Trotz einer optimalen medikamentösen Behandlung ist die Prognose der Herzinsuffizienz mit einer jährlichen Letalität von bis zu 20 % ungünstig und der malignen Tumorerkrankungen vergleichbar. Die Entwicklung neuer, präventiver Behandlungskonzepte ist somit von erheblicher klinischer, aber auch gesundheitsökonomischer Bedeutung. Die Druckbelastung des Herzens bei arterieller Hypertonie führt häufig zu einer myokardialen Hyper-



Dr. med. Heiko Kilter

trophie. Es ist mittlerweile gut belegt, dass die Myokardhypertrophie dabei einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz darstellt und mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist. Eine therapeutische Beeinflussung der Signaltransduktionsmechanismen, die zur Hypertrophie des Herzens bei Druckbelastung führen, stellt somit einen vielversprechenden neuen Ansatz für eine präventive Herzinsuffizienztherapie dar. Die atypischen Proteinkinase C (PKC) sind in diesem Zusammenhang möglicherweise von besonderer Bedeutung. Wir konnten in einem Mausmodell zeigen, dass eine verminderte Aktivierung der Proteinkinase C ζ zu einer verstärkten Myokardhypertrophie bei einer Druckbelastung des Herzens führt. Gleichzeitig fand sich eine verstärkte Aktivierung Hypertrophie vermittelnder Signaltransduktionswege. Die atypischen Proteinkinase C können somit möglicherweise einen neuen Angriffspunkt für eine künftige präventive Herzinsuffizienztherapie darstellen.

Auf der Basis dieser Studie soll zusammen mit dem Max-Planck-Institut für experimentelle Endokrinologie in Hannover ein DFG-Antrag gestellt werden.

Dr. rer. nat. Andreas Wadle, Innere Medizin I, Onkologisches Labor

Therapie des fortgeschrittenen Bauchspeicheldrüsenkrebs: Identifikation neuer Tumorantigene



Dr. rer. nat. Andreas Wadle

Bauchspeicheldrüsenkrebs ist die fünfthäufigste maligne Todesursache im Erwachsenenalter und zeichnet sich durch eine sehr schlechte Prognose aus: Eine potenziell heilende Operation kann nur bei ca. 5-10% aller Patienten durchgeführt werden. Eine neue Therapieform basiert auf der gezielten Aktivierung des

Immunsystems durch Impfungen mit sog. tumorspezifischen Antigenen (Eiweißmolekülen), die vom Immunsystem erkannt werden und zur Aktivierung von Abwehrzellen führen, die ihrerseits die Tumorzellen zerstören. Die große Herausforderung liegt in der Identifizierung von Tumorantigenen, die ausschließlich in bösartigen Zellen des Bauchspeicheldrüsenkrebs vorkommen. Um die Suche zu ermöglichen, ist vor Jahren von Wissenschaftlern der Inneren Medizin I unter der Bezeichnung SEREX eine Methode entwickelt worden, mit der es gelang, einige tausend tumorspezifische Antigene bei verschiedenen Tumorerkrankungen zu entdecken. Jedoch befinden sich diese Zielstrukturen innerhalb der Zelle.

Neue Zelloberflächenmerkmale konnten aber mit unserer SEREX-Weiterentwicklung (basierend auf einem Bäckerhefesystem) in einer ersten Studie bei Patienten mit Brustdrüsenkrebs entdeckt werden.

Ziel der jetzt geplanten Studie ist die systematische Weiterentwicklung des neuen Ansatzes mit dem Ziel, neue Tumorantigene des Bauchspeicheldrüsenkrebs zu finden und in ihrer Wirksamkeit zu testen.

Die Preisträger 2005 mit ihren Förderern



Dr. med. Heiko Kilter mit Christel und Karl Jakoby



Dr. med. Matthias Laschke mit Prof. Dr. Wolf-Ingo Stuedel



PD Dr. Dr. Albrecht Piiper und Dipl.-Biol. Jörg Haupenthal mit Justizrat Prof. Dr. Egon Müller



Dr. med. Heike Liewen und Dr. med. Frank Stenner-Liewen mit Dr. Klaus und Marliese Kiefer