

MEDIZINISCHE KLINIK III

LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN

(GASTROENTEROLOGIE UND STOFFWECHSELKRANKHEITEN)

UNIV.-PROF. DR. MED. DIPL.-BIOCHEM. SIEGFRIED MATERN

ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 24

ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 9 (4 WISSENSCHAFTL. MITARBEITER)

1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Der Forschungsschwerpunkt der Medizinischen Klinik III liegt seit ihrer Gründung 1984 auf dem Gebiet der molekularen Pathogenese hepatobiliärer Erkrankungen. Im Rahmen der medizinischen Grundlagenforschung werden Stoffwechselwege von Gallensäuren untersucht, wobei die Physiologie des intrazellulären Gallensäuretransportes, Störungen der Gallesekretion mit dem klinisch bedeutenden Syndrom der Cholestase und die Regulation der Gallesekretion durch Zytokine einschließlich der Mechanismen der zellulären Signaltransduktion im Vordergrund stehen. Weitere grundlagenorientierte Forschungsschwerpunkte umfassen die molekulare Pathogenese der Leberfibrose und der Gallensteinbildung sowie die Entwicklung neuer antifibrotischer Therapien für Patienten mit chronischen Lebererkrankungen. Mehrere zunächst im Rahmen von DFG-Einzelprojekten geförderte Vorhaben konnten 1994 in die DFG-Forschergruppe "Molekulare Mechanismen akuter und chronischer Lebererkrankungen" integriert werden. Diese gemeinsam vom hiesigen Institut für Biochemie und der Medizinischen Klinik III getragene DFG-Forschergruppe wurde mit dem Ziel des Überganges in einen Sonderforschungsbereich in der zweiten dreijährigen Förderperiode von 1997-2000 thematisch erweitert und in "Molekulare Mechanismen der Entzündung: Zytokine, Signaltransduktion und Transport" umbenannt.

Diese über 6 Jahre bestehende DFG-Forschergruppe bildete schließlich die Grundlage für den ab 1999 von der DFG bewilligten und 2002 verlängerten Sonderforschungsbereich 542 "Molekulare Mechanismen zytokingesteuerter Entzündungsprozesse: Signaltransduktion und pathophysiologische Konsequenzen". Durch die Interaktion von theoretischen Instituten und Kliniken im SFB werden Methoden und Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung in klinisch orientierte Projekte bei Patienten mit Leberfibrose und -zirrhose, medikamentös induzierter Cholestase und Gallensteinleiden integriert.

Neben den im SFB geförderten Projekten werden Untersuchungen zur Molekulargenetik polygener hepatobiliärer Erkrankungen seit 1999 über 6 Jahre im Rahmen einer Medizinischen Nachwuchsgruppe des Ministeriums für Schule, Wissenschaft und Forschung des Landes NRW gefördert. Zum Erwerb einer fundierten grundlagenwissenschaftlichen Ausbildung waren seit 1994 sechs Mitarbeiter vor dem Aufbau ihrer eigenen Arbeitsgruppen im Rahmen von Ausbildungsstipendien als Post-Doktoranden an führenden Forschungszentren in den USA (Harvard Medical School, Yale University) und in den Niederlanden tätig. Insgesamt wurden seit 1994 von der DFG 22 Forschungsprojekte sowie 8 DFG-Ausbildungsstipendien bewilligt.

Die klinische Forschung in der Medizinischen Klinik III umfasst Untersuchungen zu Motilitätsstörungen im Ösophagus und Dünndarm, wobei eine enge Zusammenarbeit mit dem hiesigen Helmholtz-Institut für Biomedizinische Technik an der RWTH Aachen besteht, an dem neuartige Sondenkateter für die Impedanzmessung entwickelt werden. Weitere Projekte umfassen die Analyse extrazellulärer Matrixproteine beim kolorektalen Karzinom und deren Bedeutung als Prognosefaktoren bei gastrointestinalen Tumoren sowie die Analyse von genetischen Polymorphismen bei Patienten mit Leberfibrose, chronischer Virushepatitis und Sepsis. Darüber hinaus ist die Medizinische Klinik III an einer Vielzahl multizentrischer Interventionsstudien bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C, des Pankreaskarzinoms, des kolorektalen Karzinoms und neuer Therapien bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sowie im Rahmen der interventionellen Gastroenterologie beteiligt.

2. DRITTMITTEL

2.1 Über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

P 1: Polygenic Hepatobiliary Diseases

Projektleiter: PD Dr. F. Lammert
 Förderer: MSWF
 Art der Förderung: Nachwuchsgruppe
 Bewilligungszeitraum: 01/99 - 12/04
 Kooperationen: Prof. Carey, Harvard University, Boston; Dr. Paigen, Jackson Laboratory, Bar Harbor
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

P 2: Molekulare Regulation organischer Anionentransporter in der entzündeten Leber und während der Leberregeneration

Verantwortliche: PD Dr. C. Gartung, Dr. A. Geier, Prof. Dr. S. Matern
 Förderer: DFG (SFB 542, Teilprojekt C1)
 Art der Förderung: Sachbeihilfe
 Bewilligungszeitraum: 07/02 - 06/05
 Kooperationen: Prof. Kullak-Ublick, Universitäts-spital Zürich; Prof. Trauner, Universität Graz; Prof. Oude Elferink, AMC, Amsterdam
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

P 3: Die MMP-9/TIMP-1-Interaktion: Struktur-Funktionsanalysen und Charakterisierung eines TIMP-1-Antagonisten zur Hemmung der Fibrosierung entzündlicher Lebererkrankungen am transgenen Mausmodell

Projektleiter: PD Dr. E. Roeb
 Förderer: DFG (SFB 542, Teilprojekt C3)
 Art der Förderung: Sachbeihilfe
 Bewilligungszeitraum: 07/02 - 06/05
 Kooperationen: Prof. Rose-John, Kiel; Prof. Rüther, Düsseldorf
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

P 4: Untersuchungen zur Funktion von MMP-9 und ihren Inhibitoren (MMP-9-PEX, TIMP-1) bei der Invasion und Metastasierung von Kolonkarzinomzellen

Projektleiter: PD Dr. E. Roeb
 Förderer: DFG (RO 957/6-1)
 Art der Förderung: Sachbeihilfe
 Bewilligungszeitraum: 10/03 - 9/05
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

P 5: Funktionelle Bedeutung von IL-6 und TNF- α für regenerative Prozesse der extrazellulären Matrix nach toxischer Leberschädigung und partieller Hepatektomie

Projektleiter: Dr. E. Siewert
 Förderer: DFG (SI 633/3-1)
 Art der Förderung: Sachbeihilfe
 Bewilligungszeitraum: 08/01 - 08/04
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

P 6: Untersuchungen zur Funktion und Regulation der Gallensäuren- β -Glucosidase beim Menschen

Projektleiter: Prof. Dr. H. Matern, Prof. Dr. S. Matern
 Förderer: DFG (MA 567/7-2)
 Art der Förderung: Sachbeihilfe
 Bewilligungszeitraum: 11/02 - 10/04
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

P 7: Rolle von hepatischen und intestinalen ABC-Transportern in der Exkretion von Umwelttoxinen, Karzinogenen und Medikamenten

Projektleiter: Dr. Dr. C.G. Dietrich
 Förderer: DFG (DI 729/3-1)
 Art der Förderung: Sachbeihilfe
 Bewilligungszeitraum: 11/02 - 10/04
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

P 8: Analysis of the Genetic Predisposition for Fibrogenesis of Patients with Chronic Viral Hepatitis and Development of Molecular Antifibrotic Therapeutic Strategies

Projektleiter: Prof. Dr. S. Matern, PD Dr. E. Roeb, PD Dr. F. Lammert
 Förderer: BMBF HepNet (Az 360042)
 Art der Förderung: Sachbeihilfe
 Bewilligungszeitraum: 02/02 - 01/05
 Kooperationen: Prof. Gressner, Aachen; Dr. Hellerbrand, Regensburg
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Ja

P 9: Identifizierung von Suszeptibilitäts-Genen für die Leberfibrose im Mausmodell

Projektleiter: PD Dr. F. Lammert
 Förderer: START (Fibrose-SP)
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 03/03 - 02/05
 Kooperation: Prof. Gressner, Aachen
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

P 10: Identifizierung molekularer Marker und Gen-therapie von Fibrosen und Wundheilungsstörungen: Identifikation der durch TIMP-1 induzierten Genexpression

Projektleiter: PD Dr. E. Roeb
 Förderer: START (Fibrose-SP)
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 03/03 - 02/05
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

P 11: Immunregulation bei intensivpflichtigen Diabetikern

Projektleiter: Dr. H. E. Wasmuth
 Förderer: DDG
 Art der Förderung: Sachbeihilfe
 Bewilligungszeitraum: 05/03 - 12/04
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Ja

P 12: Validation of Murine Susceptibility Genes for Progression of Hepatic Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C

Projektleiter: PD Dr. F. Lammert, Dr. H. E. Wasmuth
 Förderer: BMBF HepNet
 Art der Förderung: Start up-Fund
 Bewilligungszeitraum: 07/03 - 06/05
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Ja

2.2 Nicht über die Drittmittelstelle verwaltete Mittel

P 1: Quantitative Trait Loci Mapping for Liver Fibrosis in Inbred Strains of Mice

Projektleiter: PD Dr. F. Lammert
 Förderer: Mammalian Genotyping Service, Marshfield Medical Research Foundation, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), Bethesda, MD, USA
 Art der Förderung: Sachleistung
 Bewilligungszeitraum: 01/03 - 12/03
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

3. PUBLIKATIONEN

mittlerer IF des Faches (mIF): 2,328

3.1 Originalarbeiten

[1] Deferme S, Tack J, Lammert F, Augustijns P. P-glycoprotein attenuating effect of human intestinal fluid. *Pharm Res* 2003;20:900-903 [IF 0,9]

- [2] Flohe SB, Wasmuth HE, Kerad JB, Beales PE, Pozzilli P, Elliott RB, Hill JP, Scott FW, Kolb H. A wheat-based, diabetes-promoting diet induces a Th1-type cytokine bias in the gut of NOD mice. *Cytokine*. 2003;21:149-154 [IF 2,0]
- [3] Geier A, Dietrich CG, Gerloff T, Haendly J, Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ, Matern S, Gartung C. Regulation of organic anion transporters in ethinylestradiol-induced cholestasis in the rat. *Biochim Biophys Acta*. 2003; 1609, 87-94 [IF 2,8]
- [4] Geier A, Dietrich CG, Voigt S, Kim S, Gerloff T, Hermanns H, Kullak-Ublick GA, Meier PJ, SJ Karpen SJ, Matern S, Gartung C. Effects of proinflammatory cytokines on rat organic anion transporters during toxic liver injury and cholestasis. *Hepatology*. 2003; 38, 345-354 [IF 9,8]
- [5] Geier A, Gartung C, Dietrich CG, Wasmuth HE, Reinartz P, Matern S. Side effects of budesonide in liver cirrhosis due to chronic autoimmune hepatitis: influence of hepatic metabolism versus portosystemic shunts on a patient with complicating hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2003; 9, 2681-2685 [IF 2,5]
- [6] Geier A, Lammert F, C Gartung C, Nguyen HN, Matern S. MRCP imaging for diagnosis and pre-interventional evaluation of fluid thoracic mass. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 15, 429-431 [IF 1,6]
- [7] Geier A, Mertens PR, Gerloff T, Dietrich CG, En-Nia A, Kullak-Ublick GA, Karpen SJ, Matern S, Gartung C. Constitutive rat multidrug-resistance protein 2 gene transcription is down-regulated by Y-box protein 1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 309, 612-618 [IF 3,0]
- [8] Kreitschmann-Andermahr I, Hoff C, Niggemeier S, Pruemper S, Bruegmann M, Kunz D, Matern S, Gilsbach JM. Pituitary deficiency following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74, 1133-1135 [IF 2,9]
- [9] Nguyen HN, Domingues GR, Winograd R, Kop-pitz P, Lammert F, Silny J, Matern S. Impedance characteristics of normal oesophageal motor function. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 15, 773-780 [IF 1,6]
- [10] Purucker EA, Südfeld S, Matern S. Gastrobronchial fistula after caustic injury due to lye ingestion. *Endoscopy*. 2003; 35, 252 [IF 1,7]
- [11] Roeb E, Purucker E, Gartung C, Geier A, Jansen B, Winograd R, Matern S. Effect of glutathione depletion and hydrophilic bile acids on hepatic acute phase reaction in rats with extrahepatic cholestasis. *Scand J Gastroenterol*. 2003; 38, 878-885 [IF 1,8]
- [12] Schiffer R, Neis M, Höller D, Rodriguez F, Geier A, Gartung C, Lammert F, Dreuw A, Zwadlo-Klarwasser G, Merk H, Jugert F, Baron JM. Active influx transport is mediated by members of the organic anion transporting polypeptide family in human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2003; 120, 285-291 [IF 3,7]

- [13] Tag CG, Mengsteab S, Hellerbrand C, **Lammert F**, Gressner AM, Weiskirchen R. Analysis of the transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) codon 25 gene polymorphism by LightCycler-analysis in patients with chronic hepatitis C infection. *Cytokine*. 2003; 24, 173-181 [IF 2,0]

3.2 Übersichtsarbeiten/Reviews

- [1] Abiola O, Angel JM, Avner P, Bachmanov AA, Belknap JK, Bennett B, Blankenhorn EP, Blizard DA, Bolivar V, Brockmann GA, Buck KJ, Bureau JF, Casley WL, Chesler EJ, Cheverud JM, Churchill GA, Cook M, Crabbe JC, Crusio WE, Darvasi A, de Haan G, Demant P, Doerge RW, Elliott RW, Farber CR, Flaherty F, Flint J, Gershenfeld H, Gibson JP, Gu J, Gu W, Himmelbauer H, Hitzemann R, Hsu HC, Hunter K, Iraqi FA, Jansen RC, Johnson TE, Jones BC, Kempermann G, **Lammert F**, Lu L, Manly KF, Matthews DB, Medrano JF, Mehrabian M, Mittleman G, Mock BA, Mogil JS, Montagutelli X, Morahan G, Mountz JD, Nagase H, Nowakowski RS, O'Hara BF, Osadchuk AV, Paigen B, Palmer AA, Peirce JL, Pomp D, Rosemann M, Rosen GD, Schalkwyk LC, Seltzer Z, Settle S, Shimomura K, Shou S, Sikela JM, Siracusa LD, Spearow JL, Teuscher C, Threadgill DW, Toth LA, Toyee AA, Vadasz C, van Zant G, Wakeland E, Williams RW, Zhang HG, Zou F. The nature and identification of quantitative trait loci: a community's view. *Nature Rev Genet*. 2003; 4, 911-916 [IF 21,8]
- [2] **Dietrich CG, Geier A**, Oude Elferink RP. ABC of oral bioavailability: transporters as gatekeepers in the gut. *Gut*. 2003; 52, 1788-1795 [IF 6,3]
- [3] **Dietrich CG, Geier A**, Tacke J, **Gartung C, Matern S**. Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Deutsches Ärzteblatt*. 2003; 100, A772-782 [IF 0,2]
- [4] **Geier A, Gartung C, Dietrich CG, Lammert F, Wasmuth HE, Matern S**. Diagnostik cholestatischer Erkrankungen. *Med Klinik*. 2003; 98, 499-509 [IF 0,3]
- [5] **Hillebrandt S, Matern S, Lammert F**. Mouse models for the genetic dissection of polygenic gastrointestinal diseases. *Eur J Clin Invest*. 2003; 33, 155-160 [IF 2,3]
- [6] **Lammert F**, Marschall HU, **Matern S**. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2003; 6, 123-132 [IF 0,2]
- [7] **Roderfeld M, Matern S, Roeb E**. Confocal laser scanning microscopy: a deep look into the cell. *Dtsch Med Wochenschr*. 2003; 128, 2539-2542 [IF 0,7]
- [8] **Roeb E, Matern S**. Matrix metalloproteinases and colorectal cancer. *Med Klin*. 2003; 98, 763-770 [IF 0,3]
- [9] **Wasmuth HE, Lammert F, Matern S**. Genetische Risikofaktoren der Fibrogenese bei chronischen Lebererkrankungen. *Med Klinik*. 2003; 98, 754-762 [IF 0,3]

3.3 Editorials

- [1] **Dietrich CG, Geier A**, Tacke J, **Gartung C, Matern S**. Therapie des hepatozellulären Karzinoms [Schlusswort]. *Deutsches Ärzteblatt*. 2003; 100, A2317 [IF 0,2]
- [2] Marschall HU, Trauner M, **Lammert F**. Jaundice [Editorial]. *Scand J Gastroenterol*. 2003; 38, 233-234 [IF 1,8]

3.4 Correspondence/ Clinical pictures

- [1] Fabry U, **Lammert F**, Osieka R. Thrombocytopenia or giant platelets? [Clinical Picture]. *Lancet*. 2003; 361, 735 [IF 15,4]
- [2] **Geier A, Dietrich CG, Gartung C**. Antiviral Therapy in HBe-Ag-positive Hepatitis B with normal aminotransferase levels [Correspondence]. *Hepatology*. 2003; 37, 712-713 [IF 9,8]

3.5 Diplomarbeiten, Dissertationen, Habil.-schriften

Dissertationen:

- [1] Dr. C.G. Dietrich, MRP2 and the defence against drugs and toxins (Ph.D. Universität Amsterdam, 3.6.2003)

4. SONSTIGES

4.1 Preise/ Auszeichnungen

PD Dr. E. Roeb

- Siegfried-Thannhauser-Preis der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

PD Dr. F. Lammert

- Poster-Preis der 19. Tagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber, Berlin
- Präsidentenposter-Preis der 58. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Nürnberg

Dr. Dr. C.G. Dietrich

- Posterpreis für Kategorie Leber/Galle der 58. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Nürnberg
- Posterpreis des Falk-Symposiums 136 "Cholestatistische Lebererkrankungen", Freiburg

Dr. A. Geier

- Best Poster Presentation der 37. Tagung der European Association for the Study of Liver Diseases, Genf
- cand. med. Alexa Werth*
- Poster-Preis der 12. Tagung der Gesellschaft für Gastroenterologie in Nordrhein-Westfalen, Essen

4.2 Gutachtertätigkeiten für Organisationen

Prof. Dr. S. Matern

- Deutsche Forschungsgemeinschaft

PD Dr. F. Lammert

- United European Gastroenterology Week
- Guy's & St Thomas' Charitable Foundation (London)
- Wellcome Trust

PD Dr. E. Roeb

- Robert-Koch-Institut
- Wellcome Trust

4.3 Gutachtertätigkeit für Zeitschriften

Prof. Dr. S. Matern

- Digestion
- European Journal of Clinical Investigation
- European Journal of Gastroenterology and Hepatology
- Hepatology
- Journal of Hepatology
- Medizinische Klinik
- Zeitschrift für Gastroenterologie

PD Dr. C. Gartung

- Journal of Hepatology

PD Dr. E. Purucker

- Archives of Physiology and Biochemistry
- Clinical Chemistry

PD Dr. E. Roeb

- Biochemical Journal
- Biochimica et Biophysica Acta
- Cancer
- Deutsche Medizinische Wochenschrift
- Gastroenterology
- Gut
- Journal of Hepatology
- Lancet
- Oncogene
- Pathobiology
- Research Advances in Cancer

PD Dr. F. Lammert

- Digestive Diseases and Sciences
- European Journal of Gastroenterology and Hepatology
- Gut
- Hepatology
- Journal of Hepatology
- Liver International
- Physiological Genomics

Dr. Dr. C.G. Dietrich

- Gut
- Liver International

Dr. A. Geier

- Journal of Hepatology
- Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
- Pharmacological Research
- Scandinavian Journal of Immunology

Dr. H. Wasmuth

- Critical Care Medicine

4.4 Mitgliedschaften in einem Editorial Board

PD Dr. F. Lammert

- Hepatology [IF 9,8]
- Journal of Hepatology [IF 5,0]
- Liver International [IF 2,4]

4.5 Ausrichtung von Konferenzen und Tagungen

- Research Workshop "New Mouse Models for Liver Diseases", 58. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Nürnberg (17.09.2003)
- Aktuelle Gastroenterologie und Hepatologie, Fortbildungsveranstaltung, Universitätsklinikum Aachen (15.11.2003)

4.6 wissenschaftliche Ämter

Prof. Dr. S. Matern

- Senator der Deutschen Forschungsgemeinschaft
- Mitglied des Hauptausschusses der Deutschen Forschungsgemeinschaft
- Mitglied der DFG-Senatskommission für Klinische Forschung
- Mitglied des DFG-Senatsausschusses „Perspektiven der Forschung“
- Mitglied des Kuratoriums der DFG
- Mitglied des DFG-Bewilligungsausschusses für Allgemeine Forschungsförderung
- Mitglied des Ausschusses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
- Mitglied des Stiftungsvorstands der Dr. Mildred-Scheel-Stiftung

PD Dr. E. Roeb

- Mitglied des Programmkomitees der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber

5. METHODEN

Automatische DNA-Sequenzierung (Labor PD Dr. F. Lammert)