



„Das Blut passiert das Lungengewebe“, so lautet der Titel eines Kapitels in der 1628 veröffentlichten Schrift von William Harvey (1578-1657), in der er erstmalig die Funktion des Blutkreislaufs und dessen Teilung in Lungen- und Körperkreislauf beschreibt. In dieser Schrift („Of the motion of the heart and blood in animals“) weist er bereits darauf hin, dass die Funktionen von Herz und Lunge auf das engste miteinander verbunden sind, indem er entwicklungs- und evolutionsbiologische Zusammenhänge beschreibt, soweit dies nach dem damaligen Stand der Technik möglich war. Heute gibt es ein weites Feld an technischen Möglichkeiten, ebenso vielfältig sind aber nach wie vor die Fragestellungen. Das Exzellenzcluster „Cardiopulmonary System“ hat sich die Erforschung dieses engen Zusammenspiels von Herz und Lunge im Hinblick auf gemeinsame und unterschiedliche Krankheitsmechanismen und Möglichkeiten zur Behandlung zum Ziel gesetzt. Dabei wird grundsätzlich nach einem Prinzip gearbeitet, das sich durch die englischen Schlagworte „from bench to bedside“ oder „from molecule to man“ beschreiben lässt, im Wissenschaftsdeutsch auch als „translationale Forschung“ bezeichnet.

„The blood passes through the substance of the lung“

Spitzenforschung für neue und verbesserte Therapien für Herz-Lungen-Erkrankungen

Von Sylvia Weißmann

Gerade auf diesem Gebiet, der Umsetzung von Forschungsergebnissen in die medizinische Praxis, sind die am Exzellenzcluster „Cardiopulmonary System“ (ECCPS) beteiligten Forscher international führend: Am Gießener Lungenzentrum wurde vor einigen Jahren Sildenafil, besser bekannt als das Potenzmittel Viagra, durch wissenschaftliche und klinische Studien für die Behandlung von Pulmonaler Hypertonie (Lungenhochdruck) entdeckt und ist mittlerweile weltweit zur Therapie dieser Erkrankung zugelassen.



ECCPS
EXCELLENCE CLUSTER
CARDIO-PULMONARY
SYSTEM

Durch eben dieses enge Zusammenspiel von Grundlagenforschung und angewandter Forschung konnten in Gießen in den letzten Jahren mehrere neue Therapien für Lungenhochdruck entwickelt werden. „Gerade diese Expertise macht uns zu wertvollen Partnern für strategische Kooperationen mit der Industrie“, konstatiert Prof. Friedrich Grimminger, dessen Höhenstudie am Mount Everest über den Einsatz von Silde-

nafil als Medikament zur Verbesserung der Lungenfunktion unter Sauerstoffmangel im Jahr 2003 weltweit für Aufsehen sorgte (siehe „Spiegel der Forschung“ Heft 1/2-2003). Die „jüngste“ dieser neuen Therapien wurde kürzlich beim Jahrestreffen der European Respiratory Society von Prof. Friedrich Grimminger und Prof. Ardeschir Ghofrani vorgestellt: Imatinib zielt wie die bisherigen Therapien nicht auf eine Erweiterung der Gefäße, sondern auf das überschießende Wachstum der Gefäßwände. Ursprünglich zur Krebstherapie eingesetzt, führt Imatinib bei Lungenhochdruck zur Hemmung des überschießenden Wachstums und zur Rückbildung der Gefäßwandverdickung.

Lungenhochdruck als Modell für die Wechselwirkungen zwischen Herz und Lunge

Am Beispiel des Lungenhochdrucks kann man die Gültigkeit der Entdeckung der Herz-Lungen-Wechselwirkungen von Harvey beschreiben. Der erhöhte Blutdruck im Lungenkreislauf wirkt sich nicht nur auf die Funktion der Lunge aus, denn das Blut wird nicht mehr genügend mit Sauerstoff angereichert, sondern auch auf das Herz: Die rechte

Tabelle 1: Projektbereiche

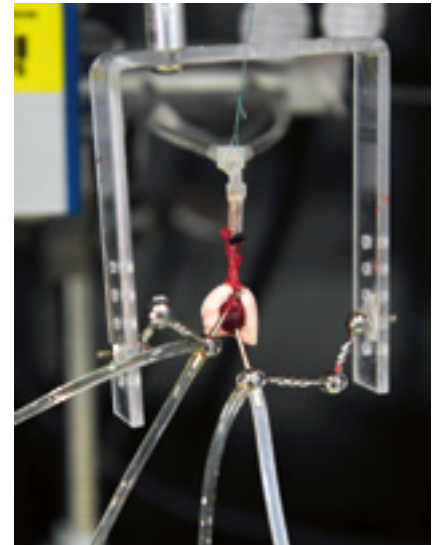
Projektbereich A	Stamm- und Progenitorzellen in Entwicklung, Regeneration und Therapie
Projektbereich B	Vaskuläres Remodeling, Anti-Remodeling und Reverses Remodeling
Projektbereich C	Angiogenese und Alveogenese
Projektbereich D	Matrix Regulation und Fibrose
Projektbereich E	Ischämie, Hypoxie und reaktive Sauerstoffspezies
Projektbereich F	Infektion, Inflammation und Kontrolle der Barrierenfunktion
Projektbereich G	Vaskuläre Konsequenzen des „metabolischen Syndroms“
Projektbereich I	Molekulare Signaturanalyse für die individualisierte Therapie
Projektbereich K	Entwicklungsbiologie von Herz und Lunge

Herzhälfte, die das Blut durch die Lunge pumpt, muss mehr Leistung erbringen, wofür sie eigentlich nicht ausgelegt ist. Im Lungenkreislauf herrscht nämlich normalerweise nur ein Bruchteil des Blutdrucks, der im Körperkreislauf herrscht. Die dauerhafte Überlastung des rechten Herzens kann so schließlich zu Rechts-herzversagen führen.

Gute Gründe für das Forschungsgebiet „Herz-Lunge“

Herz und Lunge – an Krankheiten dieser beiden Organe sterben weltweit die meisten Menschen, die Tendenz, vor allem bei Lungenerkrankungen, ist steigend. Nicht nur sind Erkrankungen dieser beiden Organe die häufigste Todesursache, sondern sie stel-

■ Abb. 1: Messung des Gefäßwiderstandes an einer explantierten Mauslunge



len auch eine erhebliche Belastung für die Gesundheitssysteme der Staaten weltweit dar.

Das ECCPS ist inhaltlich in neun Projektbereiche gegliedert, in denen jeweils standortübergreifend, „organ-übergreifend“ und interdisziplinär gearbeitet wird.

Die Fragestellungen innerhalb der Projektbereiche werden mit Spitzentechnologie bearbeitet: An der Justus-Liebig-Universität Gießen steht beispielsweise in der Arbeitsgruppe von Prof. Norbert Weißmann (Projektbereich E) ein Elektronenspinresonanz-Spektroskop (kurz ESR) zur Verfügung, das es ermöglicht, in Zellen oder Geweben freie Radikale zu messen, wobei Sauerstoff-Radikale von besonderem Interesse sind. Dabei handelt es sich um ein vollkommen digitales Spektrometer mit enormer Sensitivität und Auflösung sowie optionaler Temperaturkontrolle. Neben der Messung von Radikalen aus Zellen oder anderen Versuchsflüssigkeiten, kann mit diesem neuartigen Gerät auch direkt das in Tieren zirkulierende Blut unter verschiedenen Krankheitsbedingungen untersucht werden.

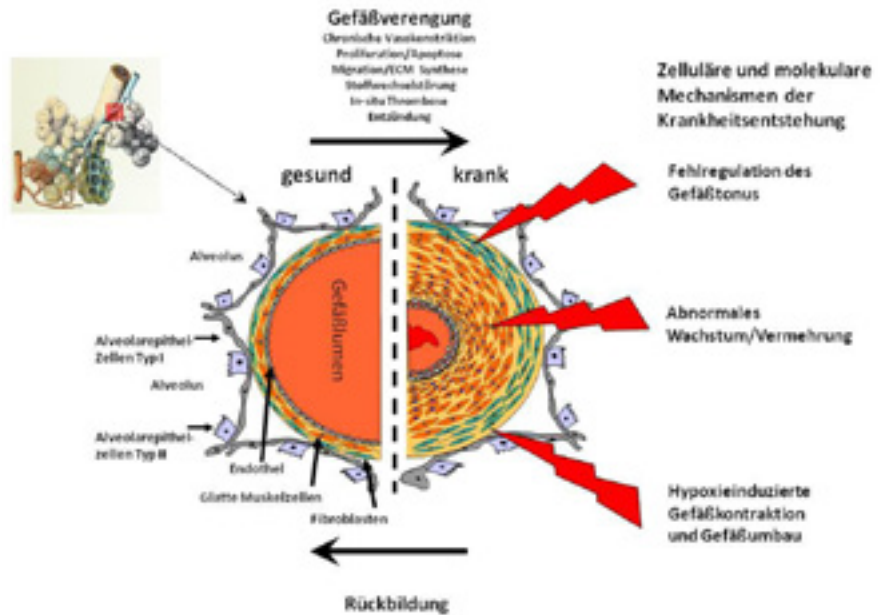
DIE AUTORIN

Dr. Sylvia Weißmann, Jahrgang 1963, studierte Biologie in Gießen und promovierte am Institut für Pflanzenökologie der Justus-Liebig-Universität zum Thema „Die Beeinflussung der bodenmikrobiologischen Aktivität durch Heizöl“. Seit 1998 ist sie mit der Koordination der europäischen Forschungsförderung an der Medizinischen Klinik II der Universität Gießen beauftragt und hat in dieser Funktion zwei europäische Verbundprojekte von der Antragstellung bis zum



Projektmanagement begleitet. Mit Beginn der Förderung des Exzellenzclusters übernahm sie die administrative Koordination dieses Forschungsverbundes ebenso wie seit diesem Jahr die Administration des LOEWE-Zentrums UGMLC.

■ Abb. 2: Schematische Darstellung der pathologischen Vorgänge beim Gefäßumbau in der Lunge. Fehlregulation des Gefäßtonus, abnormales Wachstum/Vermehrung der Zellen oder hypoxieinduzierte Gefäßkontraktion können zu einem dauerhaften Umbau der Gefäßwand (Verdickung) führen. Diesen Prozessen entgegenzuwirken und den Umbau zurückzubilden sind die Ziele der translationalen Forschung im Exzellenzcluster.



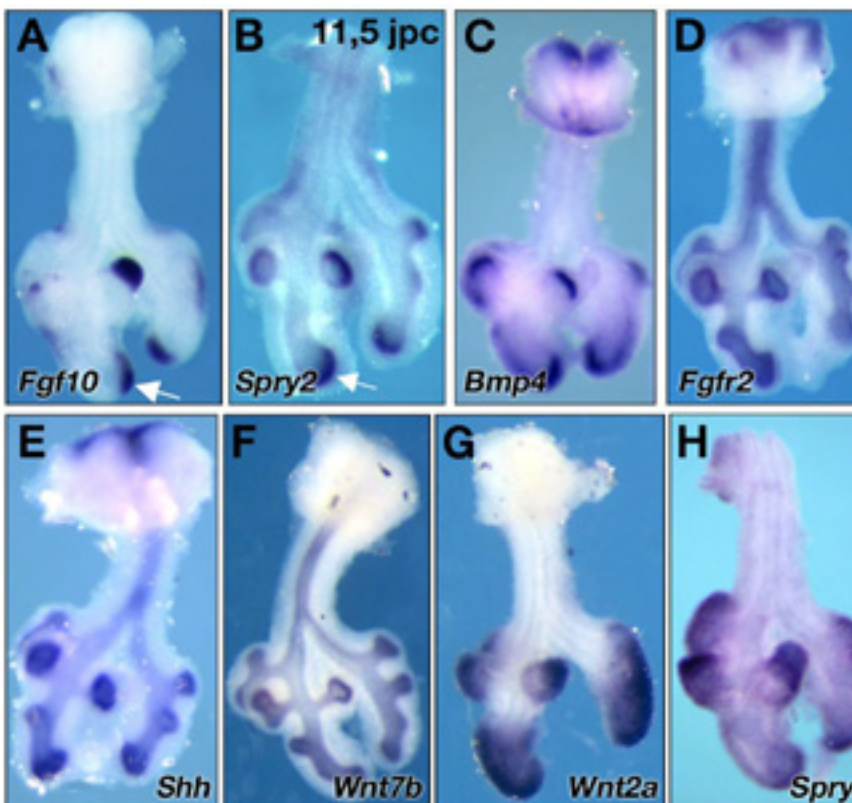
Diese technisch höchst aufwändige Methode findet in der molekularen Forschung, der Strukturbiologie und der Quantenphysik ihre Anwendung und liefert sehr detaillierte Informationen zur Aufklärung von Strukturen und biochemischen Prozessen. Radi-

kale, die sehr kurzlebig sind, können mit dieser Methode sehr gut eingefangen und gemessen werden.

Sauerstoff- und andere freie Radikale sind an vielen Prozessen innerhalb der Zellen beteiligt, unter anderem wird auch ihre Beteiligung an der

Entstehung von Herz-Kreislauf- und Lungenerkrankungen diskutiert (oxidativer Stress). Gegenwärtig wird dem oxidativen Stress durch eine generell anti-oxidative Therapie entgegengewirkt, die aber oft ineffektiv ist, weil sie nicht auf die jeweilige molekulare Zielstruktur abgestimmt ist.

Ziel der Forschung ist also auch hier: grundlegende Zusammenhänge im Detail erkennen, Therapien entwickeln und diese in die Anwendung bringen. Maßgeblich beteiligt ist in diesem Bereich auch das Vascular Research Centre der Goethe-Universität Frankfurt (Leiter: Prof. Ralf Brandes und Prof. Ingrid Fleming), wo die Mechanismen der vaskulären Sauerstoffradikalbildung und deren funktionale Konsequenzen als auch der Einfluss von Fettsäuren bei der Entstehung von Gefäßerkrankungen wie Atherosklerose und Hypertonie untersucht werden.



■ Abb. 3: Mikroskopischer Nachweis der Aktivität von Wachstumsfaktoren (z.B. FGF 10) in der sich entwickelnden Mauslunge.

Das „Forschungsdreieck“

An der Universität Gießen wird der Schwerpunkt „Lunge“ von den Medizinischen Kliniken II, IV und V sowie dem Institut für Biochemie und der Medizinischen Mikrobiologie und dem Institut für Immunologie aus dem Fachbereich Medizin und dem Institut für Biochemie aus dem Fachbereich Biologie bearbeitet. „Wir sind überzeugt, dass hier eine wirklich interdisziplinäre Zusammenarbeit geleistet wird, die auch nötig ist, um auf diesem komplexen Gebiet Fortschritte zu erzielen“, meint Prof. Werner Seeger, Sprecher des ECCPS. Denn außer den genannten Instituten sind grundlagenwissenschaftliche Forschergruppen des Max-Planck-Institutes für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim beteiligt ebenso wie Wissenschaftler der Goethe-Universität Frankfurt, deren Schwerpunkt auf verschiedenen Sektoren der Herz-Kreislauf-Forschung und angrenzender Gebiete liegt. Diese drei Standorte bilden also gewissermaßen ein Forschungsdreieck, das sich durch gegenseitige Ergänzung und Kooperation in den unterschiedlichen Projektfeldern auszeichnet. So spielt denn auch der Austausch unter den beteiligten Arbeits-



■ Abb. 4: Prof. Dr. Saverio Bellusci

gruppen eine große Rolle innerhalb des ECCPS, der durch regelmäßige gemeinsame Vortragsveranstaltungen und interne, aber auch internationale Symposien gepflegt wird.

Von Los Angeles nach Gießen

„Das ECCPS in Gießen ist einer der wenigen Orte in der Welt, wo eine kritische Masse an ausgezeichneten Wissenschaftlern an Lungenkrankheiten forscht, um neue Behandlungsmethoden zu entwickeln“, sagt Prof. Saverio Bellusci. Der – man muss schon sagen – internationale Wissenschaftler hat seit Januar 2010 die neu eingerichtete Professur „Lung Matrix Remodeling“ im ECCPS inne. Geboren in Ita-

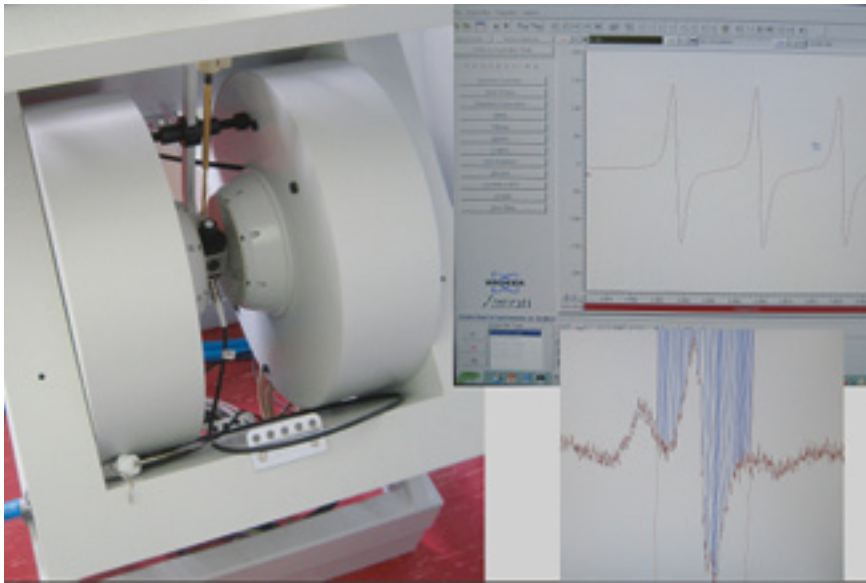
lien, aufgewachsen und ausgebildet in Frankreich, ist er nun vom Childrens Hospital der Universität Los Angeles dem Ruf an das ECCPS gefolgt, um den Einfluss und das Zusammenspiel von Wachstumsfaktoren bei der Integration von Vorläufer-(Stamm-)zellen in der Lunge zu erforschen. Prof. Bellusci: „Wir glauben, dass diese Wachstumsfaktoren bei Reparaturprozessen in der Lunge wichtig sind.“ Reparaturprozesse, wie sie nach Zerstörung von Lungengewebe, beispielsweise beim Lungenemphysem oder der Lungenfibrose, auftreten.

Die Kooperationspartner in Frankfurt und Bad Nauheim

Mit Reparaturprozessen beschäftigen sich auch die Arbeitsgruppen um Prof. Andreas Zeiher und Prof. Stefanie Dimmeler in Frankfurt, die an der Optimierung von Stammzellen zur Verbesserung der Stammzelltherapie von Herzinfarkten arbeiten. Bereits seit einigen Jahren werden in Frankfurt Stammzellen aus dem eigenen Knochenmark zur Therapie genutzt. Die Zellen werden aus dem Knochenmark der Patienten isoliert, gereinigt und per Herzkatheter an ihren Bestimmungsort im geschädigten Herzen wieder eingebracht, wo sie zur Regeneration des geschädigten Gewebes beitragen. Ziel der Forschung ist die Verbesserung der Stammzelltherapie durch gezielte Behandlung der Stammzellen, bevor sie wieder in den Körper zurückgebracht werden. Der permanente Austausch zwischen Forschung und Anwendung repräsentiert somit auch hier das strategische



■ Abb. 5: Der „hypoxic glove“, ein Arbeitsplatz, in dem Untersuchungen an Zellkulturen unter Sauerstoffmangel-Atmosphäre durchgeführt werden können.



■ Abb. 6: Elektronenspinresonanz-Spektroskopie, linke Bildhälfte: Magneten zur Magnetfeld-Erzeugung, rechte Bildhälfte: Aufzeichnung von Messdaten

Vorgehen, um an der Optimierung von Therapien zu arbeiten.

Getreu der Beteiligung jedes Standortes an jedem Projektbereich sind auch Gruppen des Max-Planck-Instituts Bad Nauheim am Projektbereich Regeneration und Entwicklung beteiligt. Die im Rahmen des ECCPS neu eingerichtete Nachwuchsgruppe von Dr. Benno Jungblut, die Sofia-Kovalevskaja-Arbeitsgruppe von Dr. Felix Engel und die Emmy-Noether-Gruppe um Dr. Gergana Dobrova befassen sich mit der gestörten Herzentwicklung bei angeborenen Herzfehlern

und Regenerationsmechanismen bei Herzerkrankungen.

Bauaktivitäten

In Gießen hat das ECCPS mittlerweile auch ein eigenes „Gesicht“ bekommen: Aus Mitteln von Bund und Land entstand am Aulweg 130 – gegenüber des noch im Bau befindlichen Biomedizinischen Forschungszentrums – für rund 11 Millionen Euro ein neues Laborgebäude mit etwa 1400 m² Fläche, das vor allem für die neuen ECCPS-Professuren Raum bietet. Die

■ Abb. 7: Neubau des Exzellenzclusters, Baubeginn März 2008, Fertigstellung Oktober 2008



auffällige Farbgestaltung der Fassade erinnert an die Forschungsgebiete des ECCPS Herz (rot) und Lunge (blau, als Symbol für Luft und Atemwege).

Auch in Bad Nauheim kann das Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung ein neues Gebäude vorweisen, das im Mai 2010 in der Ludwigstraße zwischen Kurpark und William-Harvey Klinik eingeweiht wurde. Zusätzlich zum ehemaligen Kerckhoff-Institutsgebäude in der Parkstraße beherbergt dieses neue Gebäude auch Arbeitsgruppen des ECCPS.

Koordinatoren im ECCPS

Prof. Dr. Werner Seeger

Direktor des Zentrums für Innere Medizin
Koordinator des Universities of Giessen and Marburg
Lung Center (UGMLC)
Direktor der Abt. IV Entwicklung und Umbau der Lunge am
Max-Planck-Institut für Herz-Lungenforschung Bad Nauheim
Klinikstraße 36
35392 Gießen
Tel.: 0641 99-42350
werner.seeger@innere.med.uni-giessen.de

Prof. Dr. Andreas M. Zeiher

Goethe-Universität Frankfurt
Direktor der Medizinischen Klinik III,
Kardiologie
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Tel: 069 6301-5789
zeiher@em.uni-frankfurt.de

KONTAKT

Dr. Sylvia Weißmann

Exzellenzcluster Cardio-Pulmonary System
(ECCPS), Universities of Giessen and
Marburg Lung Center (UGMLC)
Klinikstraße 36, 35392 Gießen
Tel.: 0641 99-42411
sylvia.weissmann@innere.med.uni-giessen.de