

# Organversagen

Ein zentraler Schwerpunkt der Fakultät für Medizin in Regensburg und des Universitätsklinikums (UKR)



Professor Dr. Hans-Jürgen Schlitt



Professor Dr. Matthias Mack



Professor Dr. Bernhard Weber

**In einer Serie stellen die Medizinischen Fakultäten der fünf Universitäten in Bayern im „Bayerischen Ärzteblatt“ ausgewählte Projekte und Initiativen vor. Da die Vorstellungsrunde in alphabetischer Reihenfolge verläuft, setzen wir die Serie mit der Universität Regensburg und des UKR fort.**

## Die Redaktion

Funktionseinschränkungen und Versagen wichtiger Organe wie Niere, Leber, Herz und Lunge sind eine herausragende Ursache für Morbidität und Mortalität. Sie betreffen bereits jetzt über 30 Prozent der Bevölkerung. Bedingt unter anderem durch das Älterwerden der Menschen ist mit einer weiteren Zunahme und entsprechenden gesundheitlichen und ökonomischen Konsequenzen zu rechnen.

Die Fakultät für Medizin und das UKR verfolgen wissenschaftlich und klinisch konsequent den Weg, Patienten mit schwerstem oder terminalem Organversagen maximal zu versorgen. Dies erfolgt auf den Einzelfall abgestimmt und interdisziplinär koordiniert – mit dem Ziel restliche Organfunktion entweder zu erhalten oder durch künstliche Systeme und Transplantation vorübergehend bzw. langfristig zu ersetzen. So wurden in den vergangenen Jahren die Transplantationszahlen von soliden Organen (Leber, Niere, Pankreas und Herz) und Knochenmark deutlich gesteigert und die Transplantation von Leber und Knochenmark bei Kindern er-

folgreich etabliert. Als ergänzende und überbrückende Maßnahme bis zur Transplantation werden neue Methoden zum künstlichen Ersatz von Herz und Lunge entwickelt und eingesetzt. Untermauert werden die klinischen Schwerpunkte dabei durch mehrere interdisziplinäre Forschungsverbünde zu immunologischen Grundlagen der Transplantation und zur Etablierung neuer Ansätze zu Behandlung und Vermeidung von Transplantatabstoßung und Organdysfunktion.

## Herz/Gefäße

Etwa 20 Prozent aller über 40-Jährigen werden im Laufe ihres Lebens an Herzinsuffizienz erkranken. Häufigste Ursachen sind Durchblutungsstörungen, Muskelerkrankungen, Herzklappenprobleme und Schäden durch Hypertonie. Ein wissenschaftlicher Schwerpunkt in Regensburg ist die Erforschung von Mechanismen und genetischen Grundlagen der Herzinsuffizienz anhand großer internationaler Kohortenanalysen und Tiermodellen. Über moderne Möglichkeiten der Diagnostik wird hier die Grundlage für eine optimierte Therapie gelegt. Darüber hinaus werden innovative medikamentöse und interventionelle Therapieansätze mit neuen Substanzen angewandt, bis hin zum Organersatz durch künstliche Unterstützungssysteme („Kunstherz“) oder die Herztransplantation. Am Zentrum sind ein voll implantierbares Linksherzunterstützungssystem

(INCOR) und Notfallverfahren zur Kreislaufunterstützung (uni- und biventrikuläre parakorporale Kunstherzsysteme, EXCOR) etabliert. Auch Gefäßerkrankungen sind ein überregional sichtbarer klinischer Schwerpunkt: hier werden insbesondere für Patienten mit abdominellen und thorakalen Aortenaneurysmen innovative endovaskuläre Verfahren entwickelt und eingesetzt.

## Niere

Bei etwa zehn Prozent der Bevölkerung liegt eine Schädigung oder Funktionseinschränkung der Nieren vor, die Zahlen terminaler Niereninsuffizienz steigen um zwei bis drei Prozent pro Jahr. Verfahren wie Hämo- und Bauch-



Patient mit chronischem Herzversagen: Ambulante Langzeitbehandlung mit extrakorporalem Herzunterstützungssystem (EXCOR).

feldialyse bieten nur einen unzureichenden Organersatz mit einer um 60 bis 70 Prozent reduzierten Lebenserwartung. Diese kann durch eine Transplantation, bei deutlich verbesserter Lebensqualität, um zirka 50 Prozent gesteigert werden. Eine große Herausforderung der Nierentransplantation ist der chronische Funktionsverlust der Transplantate, verursacht durch Abstoßung, Nebenwirkungen von Immunsuppressiva und nicht-immunologische Prozesse. Im Rahmen mehrerer Verbundinitiativen wird hier nach neuen Strategien gesucht, Abstoßungsreaktionen zu vermeiden und nierenschädliche Immunsuppressiva einzusparen. Mechanismen des chronischen Transplantatverlustes werden untersucht und daraus therapeutische Konzepte abgeleitet. In einem besonders innovativen Ansatz werden immunregulatorische Zellen verwendet: The ONE study.

## Leber

Zahlreiche Erkrankungen der Leber verursachen Einschränkungen oder gar einen Verlust ihrer Funktion und manifestieren sich häufig als Leberzirrhose. Die bereits heute häufigste chronische Lebererkrankung westlicher Industrienationen – mit steigender Inzidenz – ist die nicht-alkoholisch bedingte Leberverfettung, die vor allem bei Patienten mit Diabetes und/oder Adipositas auftritt. Mechanismen, die hierzu führen, werden in Regensburg in einem Verbundprojekt erforscht.

In den meisten Fällen von Lebererkrankungen ist mittelfristig die Lebertransplantation – postmortal oder als Lebendspende – die einzige Überlebenschance. Um die Überlebensraten zu verbessern und die Wartezeit bis zur Transplantation zu überbrücken, wird intensiv an Möglichkeiten zur Vermeidung und Früherkennung assoziierter Komplikationen, wie spontan-bakterieller Infektionen, Blutungen und hepatozellulärem Karzinom, geforscht. Zusätzlich wird im Rahmen mehrerer Projekte untersucht, wie



Auxiliäre Lebertransplantation bei einem Kind mit akutem Leberversagen: links im Bild die eigene Leber, die sich hoffentlich erholt, rechts das partielle Lebertransplantat.

sich das Langzeitüberleben nach Lebertransplantation verbessert und Transplantationsbedingte Komplikationen verhindert werden können. Von Regensburg aus werden hierzu, zumeist multizentrische, klinische Studien durchgeführt, wie zum Beispiel SILVER Studie bei Lebertransplantation und Hepatozellulärem Karzinom (HCC). Besonderheiten sind ein Programm zur Leber-Lebendspende, die Durchführung von auxiliären Lebertransplantationen bei Patienten mit akutem Leberversagen oder Stoffwechselerkrankungen sowie Lebertransplantationen bei Kindern.

## Lunge

Die Therapie des schweren Lungenversagens durch infektiöse oder nicht-infektiöse Ursachen stellt eine Schlüsselkompetenz der Pneumologie und Intensivmedizin dar und ist zugleich Voraussetzung für die erfolgreiche Durchführung anderer Organersatzverfahren. Extrakorporale Systeme zur Unterstützung des Gasaustausches gewinnen dabei eine zunehmende Rolle in der modernen Intensivmedizin. In Regensburg wurden miniaturisierte pumpenlose und pumpengetriebene Systeme zur Oxygenierung und CO<sub>2</sub>-Elimination entwickelt und im klinischen Einsatz an mehr als 300 Patienten mit schwerstem Lungenversagen angewendet. Dabei ist das UKR unter anderem Referenzzentrum für amerikanische Soldaten, die im Irak oder Afghanistan schwere Lungenverletzungen erlitten haben. An der weiteren technischen und klinischen Optimierung der Lungenersatzsysteme wird interdisziplinär gearbeitet, sodass in naher Zukunft der Einsatz an wachen Patienten möglich sein wird. Mittels Extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) können schwerstkranke Patienten aus externen Kliniken transportiert werden.

## Knochenmark

Die allogene Stammzelltransplantation gilt als Standardmethode zur Behandlung von Leukämien mit hohem Rezidivrisiko sowie zur Behandlung verschiedener Formen des Knochenmarkversagens. Einem weitergehenden Einsatz zum Beispiel zur Toleranzinduktion bei Organtransplantation steht die hohe Rate an immunologischen Komplikationen, insbesondere die Graft-versus-Host Erkrankung (GvHD), entgegen. Die Erforschung der immunologischen Grundlagen der GvHD sowie Untersuchungen zur Vorhersage und Früherkennung der GvHD sind wichtiger Bestandteil eines Themenverbundes. Die Einrichtung des Kompetenzzentrums GvHD durch die Jose Carreras Leukämie-Stiftung und die Leitung des weltweit ersten

Konsensusprozesses zur Diagnostik und Therapie der chronischen GvHD durch das UKR zeigt die klinische und wissenschaftliche Exzellenz. In Verbindung mit dem Zentrum für somatische Zelltherapie und dem Bayerischen Immuntherapie-Netzwerk (BayImmuNet) wird der Einsatz regulatorischer T-Zellen zur Behandlung der GvHD untersucht.

## Forschungsförderung und Forschungsverbünde

Die Fakultät Medizin hat sich mit „Immunpathologie und -therapie“ sowie „Transplantationsmedizin“ zwei immunologisch orientierte Schwerpunkte gesetzt, die für die Therapie des Organversagens eine zentrale Stellung einnehmen. Ziel ist es, die immunologischen Prozesse, die zu Organverlust und Transplantatschädigung führen, auf molekularer und zellulärer Ebene besser zu verstehen und darauf aufbauend neue Therapiekonzepte zu entwickeln. Die wissenschaftlichen Aktivitäten wurden in den vergangenen Jahren in Form mehrerer Forschergruppen und weiterer Verbundprojekte gebündelt.

Bei der Anwendung neuer Therapien kommt dem von der Jose Carreras Leukämie-Stiftung und dem EU finanzierten Zentrum für Somatische Zelltherapie eine zentrale Rolle zu. Die Einrichtung des oben genannten Kompetenzzentrums „GvHD nach Knochenmarkstransplantation“, sowie der Aufbau einer hämatologischen und onkologischen Pädiatrie und eines neuen Lehrstuhls für Immunpharmakologie fügen sich optimal in die genannten Schwerpunkte ein. Des Weiteren wird in der klinischen Forschung eine intensive Studententätigkeit (Studien der Phasen I bis IV) sowohl von öffentlicher Hand (DFG/BMBF) als auch durch Industriekooperationen gefördert.

Fakultätsintern wird die Forschung durch die ReForM-Programme gefördert: hier werden junge Wissenschaftler befristet von klinischen Aufgaben freigestellt, durch technische Assistenz-Stellen unterstützt und können so verstärkt in der Forschung aktiv werden. Zusätzlich werden interne Verbundprojekte zur Vorbereitung gemeinsamer Anträge auf externe Förderung unterstützt.

*Professor Dr. Hans J. Schlitt, Prodekan der Fakultät für Medizin, Professor Dr. Matthias Mack, Professor Dr. Bernhard Weber, Dekan der Fakultät für Medizin, alle Universitätsklinikum Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg*