

## **Gastroenterologie in Gießen**

Seit Juni 2005 gibt es an der Justus-Liebig-Universität Gießen einen Lehrstuhl für Gastroenterologie. Eines der größten Fächer der Inneren Medizin hat nun seinen entsprechenden Platz in Krankenversorgung, Forschung und Lehre in Gießen einnehmen können. Im folgenden möchte ich die Gastroenterologie am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, anhand zweier Schwerpunkte kurz vorstellen: die Endoskopie und die gastroenterologische Grundlagenforschung.

### **Was ist die Gastroenterologie?**

Die Erkrankungen der Verdauungsorgane stellen einen wesentlichen Bereich der klinischen Medizin dar. Die rasante Entwicklung bildgebender Verfahren (wie z. B. der hochauflösenden Endoskopie) wurde unter den drängenden Erfordernissen gastrointestinaler und hepatologischer Erkrankungen vorangetrieben. Gastroenterologie und Hepatologie haben den exponentiellen Anstieg klinisch relevanten molekularbiologischen Wissens ganz wesentlich stimuliert.

### **Was ist die Endoskopie?**

Die Endoskopie erlaubt die diagnostische Betrachtung (= „Spiegelung“) von Körperhöhlen und Hohlorganen mit einem Endoskop. Ein Endoskop ist ein schlauch- oder röhrenförmiges, mit einer Lichtquelle und einem optischen System ausgestattetes Instrument. Ein elektronisches Endoskop verfügt zudem über einen Mikroprozessor (= Chip als miniaturisierte Fernsehkamera) an der Spitze, welcher die Signale zu einem Videoprozessor leitet, der diese zu einem hochauflösenden Monitorbild verarbeitet. Die Endoskopie wird zum Teil kombiniert mit kleinen operativen Eingriffen oder auch zeitgleich mit anderen Bildgebungen wie Sonographie und Röntgendiagnostik.

### **Endoskopische Diagnostik**

Mit Endoskopen können wir in den Magen, in einen Teil des Dünndarms und in den Dickdarm hineinschauen und die Schleimhaut (Mukosa) genau inspizieren. So lassen sich Erkrankungen erkennen, die sonst verborgen blieben wie z. B. Entzündungen, Schleimhautdefekte wie Geschwüre und vor allem Tumore (gutartige oder bösartige). Viele dieser Erkrankungen rufen überhaupt keine Beschwerden hervor und können daher nur über eine Spiegelung entdeckt werden. Andererseits finden wir häufig durch die Endoskopie die Ursache von Beschwerden im Bauchraum (Abdominalbereich). Mit kleinen Zangen können Gewebeproben aus der Mukosa und aus erkrankten Arealen entnommen werden, die in der Folge feingeweblich untersucht werden können (Histologie). Oft kann die Diagnose einer Erkrankung nur durch die Gewebentnahme gestellt werden.

### **Endoskopische Therapie**

Andererseits ermöglicht die Endoskopie, Instrumente in den Magen und Darm einzuführen, mit deren Hilfe kleine Eingriffe wie Blutstillung, Klammern von Schleimhautrissen oder die Entfernung von Tumoren durchgeführt werden können. Wir können mit Spezialgeräten (Savary Tuben, pneumatische Dilatatoren, Argon Plasma Beamer) Engstellen aufdehnen, aufbrennen oder mit Spezialröhrchen, sog. Stents, Engstellen überbrücken. Die Möglichkeiten der interventionellen Endoskopie erlauben häufig den Verzicht auf eine Operation.

### **Die Geschichte der Gastroenterologie und Endoskopie**

Schon beim 1. Kongress für Innere Medizin 1882 in Wiesbaden waren unterschwellige Tendenzen zur Bildung von organspezifischen Untergruppen



Abb. 1: Adolf Kussmaul (1822–1902)

vorhanden. Sowohl Frerichs, Präsident dieser 1. Tagung, als auch Teilnehmer der Tagung in Leyden 1886 brachten ihre Bedenken gegen eine Aufspaltung des neuen Faches zum Ausdruck. Frerichs selbst hatte schon 1881 ein Buch über Leberkrankheiten herausgegeben. Ismar Boas – ein Schüler Ewalds – eröffnete 1886 in Berlin eine Praxis als "Spezialist für Magen-Darm-Krankheiten". 1890 erschien sein Buch über Magenkrankheiten. 1897 kam es zur ersten Gesellschaftsgründung für Gastroenterologie, nämlich der American Gastroenterological Association, auch angeregt durch Boas. Den 1. Lehrstuhl für Gastroenterologie erhielt 1888 Einhorn (auch ein Schüler Ewalds) in New York.

1868 gelang es Kussmaul (Abb. 1) in Freiburg erstmals, eine Metallröhre (Durchmesser 1,3 cm) einem Schwertschlucker vom Mund bis in den Magen vorzuschieben. Die Beleuchtung erwies sich als zu schwach und das Sichtfeld war zu klein. Ab 1869 wurde ein Magenschlauch zur Therapie und ab 1897 zur Sekretgewinnung (Diagnostik) eingesetzt.

Als eigentlicher Begründer der gastroscopischen Methode („Magenspiegelung“) befestigte der Chirurg v. Mikulicz 1881 an ein starres Gastroskop eine Beleuchtungsanordnung an der Gastroskopspitze. Nach Herausgabe des Lehrbuchs der Gastroskopie durch Schindler 1923 und mit der Entwicklung eines halbflexiblen Gastroskops von Wolf und Schindler 1932 wurde die Handhabung so verbessert, dass sich die Methode etwas verbreiten konnte. Zu dieser Zeit (1924) wurde eine der ältesten medizinischen Fachgesellschaften, die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS), gegründet. Diese erste Phase der Entwicklung war fast ausschließlich von deutschen Ärzten, Physikern und Technikern bestimmt. Die folgenden Phasen wurden vorwiegend durch amerikanische und japanische Forscher und Praktiker geprägt. So folgte ab 1958 durch Hirschowitz in den USA mit der Einführung der Glasfaseroptik die Einführung von Endoskopen, die flexible Beweglichkeit auf der ganzen Endoskopiellänge aufwiesen (Abb. 2). 1983 stellte die Firma Welch-Allyn das erste

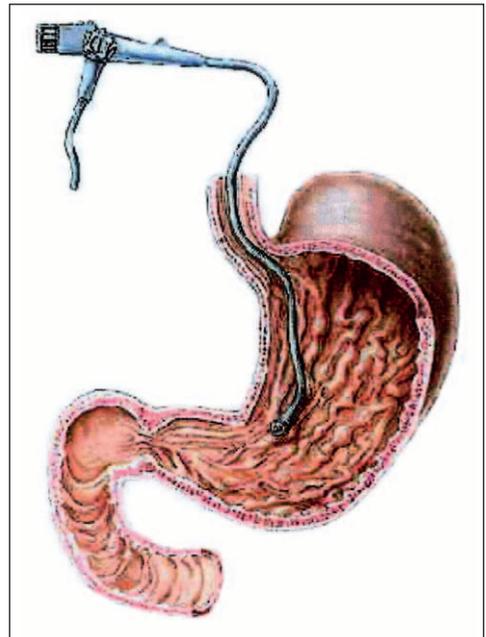


Abb. 2: Flexibles Endoskop

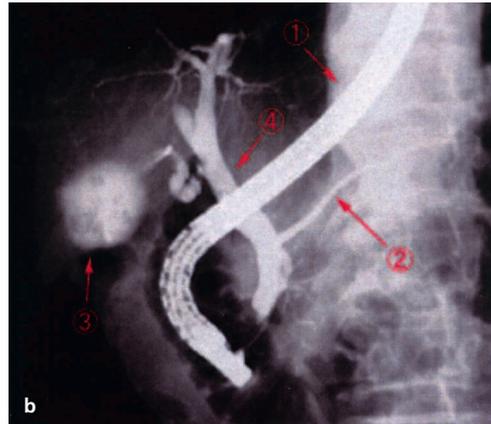
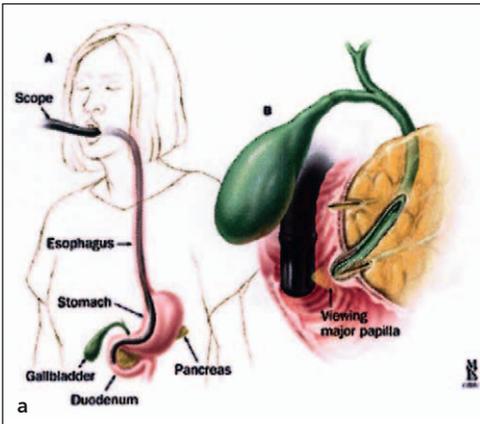


Abb. 3a, b: **a** Prinzip der ERCP. **b** Typisches Röntgenbild der ERCP. 1: Endoskop; 2: Pankreasgang; 3: Gallenblase (steingefüllt); 4: Gallengang

Videoskop mit einem Computerchip an der Endoskopspitze vor. Während die starre Enddarmspiegelung mit äußerer Lichtquelle schon ab 1853 beschrieben wurde, folgte die eigentliche flexible Dickdarmspiegelung (Koloskopie) bald nach der entsprechenden Magenspiegelung 1969. Die Sondierung von Gallengang und Bauchspeicheldrüsengang mit einer Seitblickoptik am Endoskop zur Durchführung einer ERCP (endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie) war ab 1970 möglich (Abb. 3). Die Endosonographie, welche die Methoden der Endoskopie mit den bildgebenden Möglichkeiten der Sonographie verknüpfte, wurde zusammen mit anderen Wissenschaftlern von Dr. Strohm 1980 erstmalig eingesetzt. In Gießen haben wir diese Methode, die durch die Möglichkeit der Punktion während des Untersuchungsvorganges erweitert wurde, im letzten Jahr eingeführt.

Kleine endoskopisch-operative Eingriffe gelingen durch Instrumentierhilfen, die in die Arbeitskanäle der Endoskope eingeführt werden. Diese heute unter dem Begriff "Minimal invasive Interventionen" geführten Möglichkeiten begannen etwa 1960 mit der gezielten Entnahme von Gewebeproben und deren mikroskopischer Untersuchung, die dazu führten, dass in der Bildgebung vermutete Befunde beweisend diagnostiziert werden konnten. Ab etwa 1970 erweiterten sich die interventionellen und diagnostischen

Möglichkeiten der Endoskopie in rascher Folge. Viele dieser Verfahrensweisen erscheinen uns heute selbstverständlich:

- 1971 Polypenabtragung von gutartigen Tumoren vom Darm mit einer Diathermieschlinge: Später kam die Möglichkeit der Blutstillung mittels Endoskop hinzu (Abb. 4,5)
- 1973 Papillotomie: Papillenspaltung der Gallengangsmündung in den Darm zur Entfernung von Gallengangssteinen
- 1975 Blutstillung thermisch und (1976) nicht thermisch (Gummibandligatur)
- 1975 Blutstillung durch Unterspritzung mit bestimmten Lösungen bei blutenden Öso-



Abb. 4: Endoskopische Polypektomie

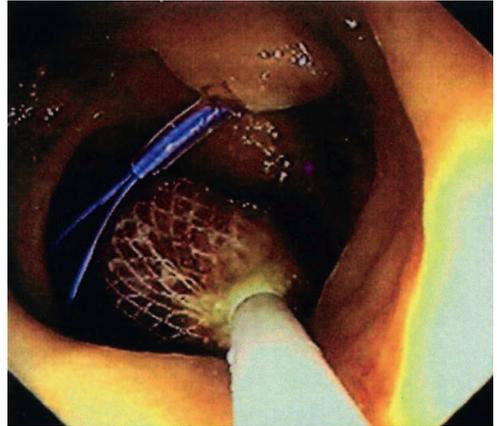
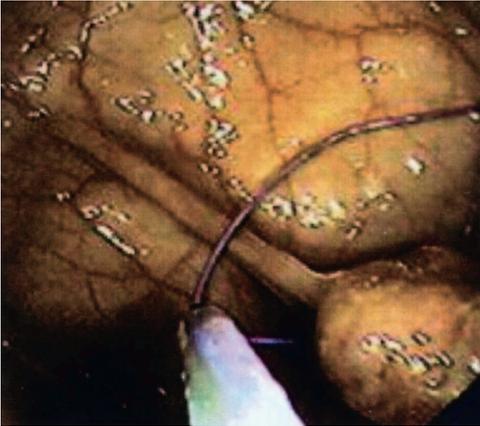


Abb. 5: Endoskopische Schlingenabtragung eines Kolonpolypen mit Endo-Loop

phagusvarizen oder blutenden Magengeschwüren; Einführung von Clips zur Blutstillung (z. B. bei Gefäßstümpfen) (Abb. 6)

1979 Gallengangsdrainagen aus Kunststoff und später aus Metall

1983 Dehnung (Dilatation) der verengten Speiseröhre und Metallprothesen der Speiseröhre bei Tumoren

1985 Therapie von Bauchspeicheldrüsengangsteinen

1986 Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie von Gallengangssteinen und intrakorporale erkennende gepulste Laserlithotripsie

1995 Kurative Therapie früher Karzinome der Speiseröhre und des Magens durch flache Abtragung des Schleimhaut-Tumors (Endoskopische Mukosaresektion [EMR]) (Abb. 7)

2002 Einführung der Videokapselendoskopie (Given Imaging)

Parallel zur Entwicklung der endoskopischen Möglichkeiten entwickelten sich andere Verfahren der Bildgebung, die früher eher konkurrierten, während sie inzwischen integriert und komplementär eingesetzt werden. Die von

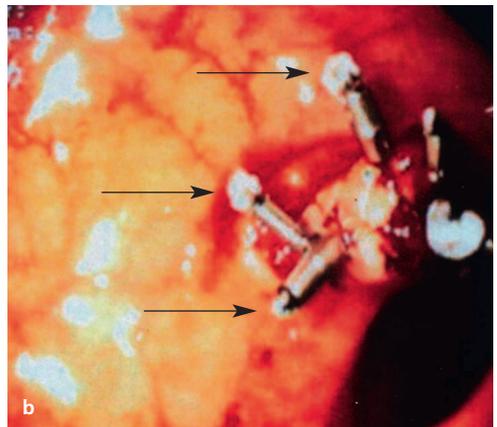
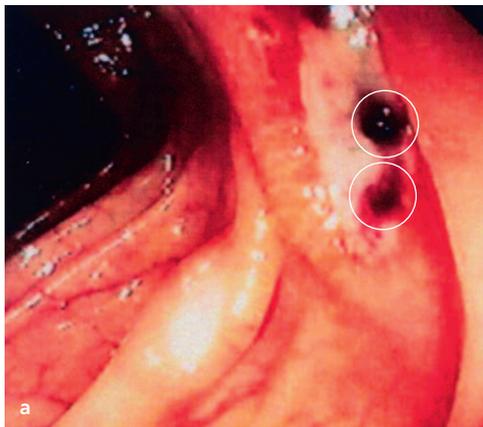


Abb. 6a, b: Komplikationen Blutung. **a** Gefäßstümpfe (O). **b** Blutstillung mittels Clip (→)

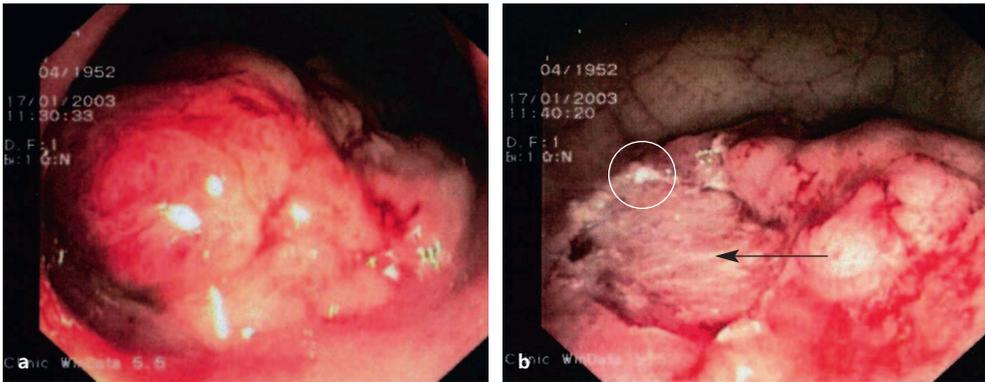


Abb. 7a, b: Mukosektomie in Piece-meal-Technik. **a** Breitbasig aufsitzender Polyp. **b** Absetzungsrand (O), Submukosa (←)

Röntgen 1895 entdeckte Röntgenstrahlung führte um die Jahrhundertwende zu ersten Versuchen der röntgenologischen Magen-Darm-Darstellungen. Etwa ab 1955 kann man von einer weiten Verbreitung der radiologischen Diagnostik des Verdauungstraktes mit Kontrastmitteln sprechen. Seit den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts steht die Sonographie (Ultraschalluntersuchung) zur Verfügung und seit den neunziger Jahren die Kernspintomographie (Magnetresonanztomographie). Diese Methoden werden als Partner zeitgleich mit der Endoskopie eingesetzt: im Rahmen der Endosonographie (Ultraschallgerät an der Endoskopspitze) und bei der ERCP (Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie, d.h. der Darstellung von Gallengängen und Bauchspeicheldrüsengängen) unter Röntgendurchleuchtung sowie bei kleinen operativen Eingriffen wie Drainageanlagen, Steinentfernungen, Dilatationen etc. unter radiologischer Kontrolle.

### Wie sieht es heute an der Gießener Universitätsklinik im Bereich Gastroenterologie aus?

Innerhalb der Funktionsdiagnostik der Abteilung für Gastroenterologie finden sich sieben großzügige, mit allen Details einer modernen Endoskopieeinheit ausgestattete Räume für Gastroskopie, Koloskopie, Endosonographie, Laparoskopie, Videokapselendoskopie, Ultra-

schall und Funktionsdiagnostik (Manometrie, pH-Metrie). Die ERCP wird in dafür geeigneten Räumen mit Röntgen- und Durchleuchtungseinrichtungen durchgeführt.

Zur Untersuchung stehen modernste kleinelumige Video-Endoskope mit Großbildschirmen zur Verfügung. Die Geräte werden nach jeder Untersuchung mit modernen Endoskopiewaschmaschinen keimfrei gereinigt. Spezialinstrumente werden durch Vor- und Nachbearbeitungen behandelt, im Ultraschallbad und mit Druckluft gereinigt und zum Schluss desinfiziert. Übertragungen von Krankheiten, insbesondere bakterielle Infektionen wie Tuberkulose oder die infektiöse Hepatitis werden sicher verhindert. Die Keimfreiheit wird ständig vom Institut für Hygiene überwacht.

Während der Untersuchung wird der Patient an ein Überwachungssystem angeschlossen, womit das Herz durch laufendes EKG-Monitoring, der Sauerstoffgehalt im Blut und der Blutdruck bestimmt werden. Die Videoprozessorendoskopie sorgt für hochauflösende Bilder zur Früherkennung kleinster Veränderungen. Kontrastverstärker, Lupentechniken und Färbemethoden erlauben eine bessere Differenzierung kleiner oder flacher Schleimhautveränderungen. Die Dokumentation und Speicherung wird durch computerisierte Informationsverarbeitung, Bild-, Röntgen- und Videoaufzeichnungen erzielt und den weiterbehandelnden Ärzten zur Verfügung gestellt. Die Patienten werden von einem engagierten Team betreut. Das Endoskopieteam setzt sich

aus erfahrenen Mitarbeitern zusammen, die sich seit Jahren auf diese Aufgabe spezialisiert haben. Außerhalb der Dienstzeit besteht eine Endoskopiebereitschaft von einem Arzt und einer Endoskopie-Schwester bzw. eines Endoskopiepflegers, die rund um die Uhr bei Notfällen gerufen werden können. Notfälle wie ein verschluckter Fremdkörper, gastrointestinale Blutungen oder eitrige Cholangitiden dulden keinen Aufschub und müssen sofort versorgt werden.

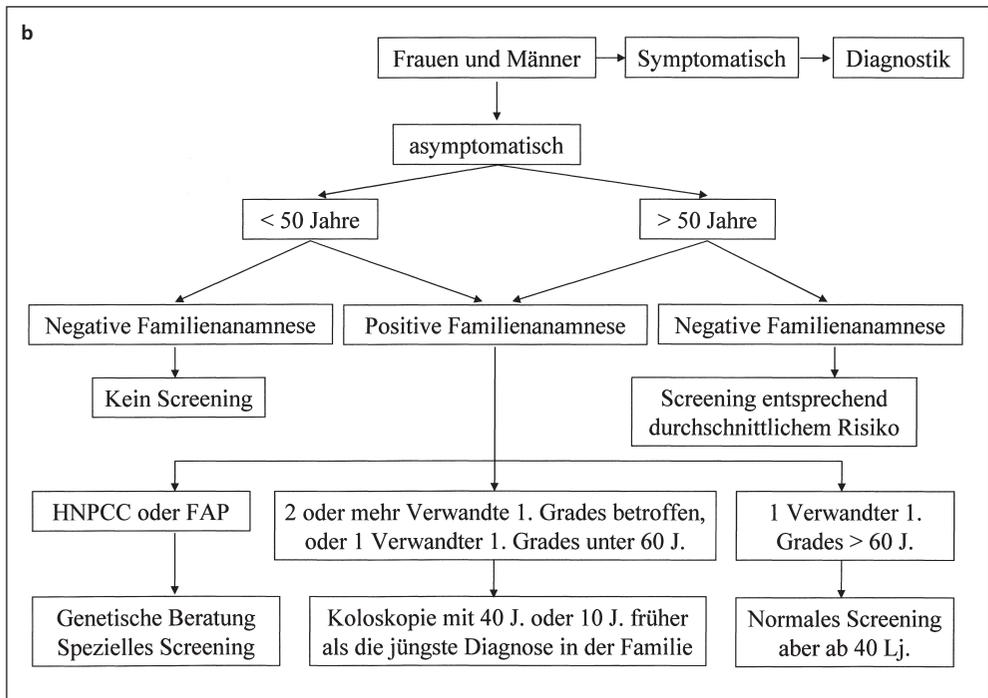
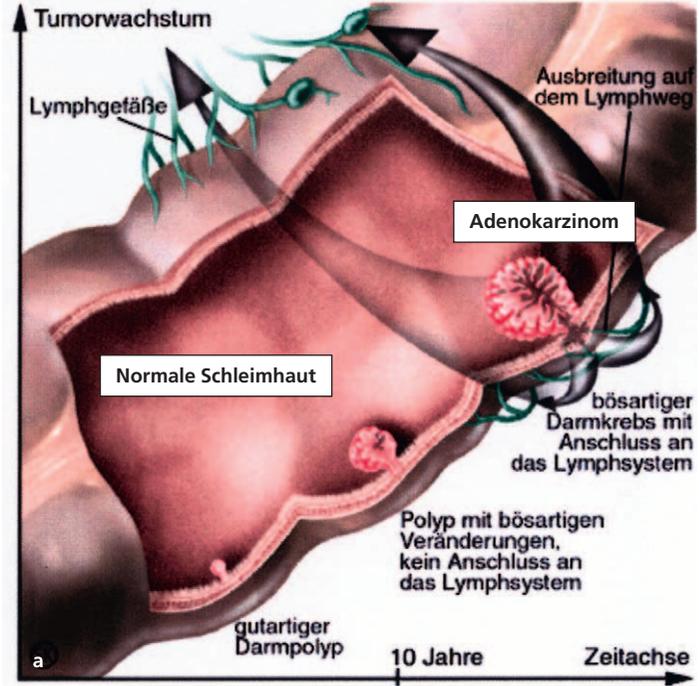
Schließlich gehört zu einem gastroenterologischen Diagnostik- und Therapiezentrum ein gastroenterologisches Funktionslabor, in dem Körperfunktionen getestet werden können, die sich einer üblichen Bildgebung entziehen und die nicht durch einfache Blutuntersuchungen festgestellt werden können:

- Wasserstoff-Atemteste = H<sub>2</sub>-Exhalationsteste mit verschiedenen Test-Substanzen wie
  - a) Lactulose zur Bestimmung der Passagezeit im oberen und mittleren Magen-Darm-Trakt (Transitzeit)
  - b) Lactose zum Nachweis einer Milchzuckerunverträglichkeit (= Lactasemangel bzw. Laktoseintoleranz)
  - c) Glucose zum Nachweis einer fehlerhaften Dünndarmflora mit Dickdarmbakterien (= bakterielle Fehlbesiedelung)
- Manometrie: Druckmessung im Bereich der Schließmuskel (Sphinkteren) der Speiseröhre (Ösophagus)
- 24h-pH-Metrie = Messung der Säurebelastung der Speiseröhre:
  - a) Messung einer krankhaften Säurebelastung der Speiseröhre durch Reflux von Magensäure = Gastroösophageale Säure-refluxkrankheit
  - b) Messung einer erfolgreichen medikamentösen Therapie einer Säurerefluxkrankheit (Aufstoßen/Sodbrennen) nach Gabe von Säureblockern

Neben der Diagnose einer Krankheit geht es heute vor allem auch um eine effektive Vorsorge und die Erkennung von bösartigen Krankheiten im Frühstadium, in denen eine Heilung noch möglich ist.

- Magenkrebs-Vorsorge. Durch die Magenspiegelung werden Magengeschwüre frühzeitig diagnostiziert und damit Komplikationen, vor allem die Magenblutung verhindert. Eine Beseitigung der Infektion des Magens mit *Helicobacter pylori* verhindert die Entstehung von Magengeschwüren und vermindert das Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms. In Japan werden jährliche Magenspiegelungen als Tumurvorsorgemaßnahme mit Erfolg konsequent durchgeführt.
- Ösophaguskarzinom-Vorsorge. Durch die Speiseröhren/Magenspiegelung kann z.B. ein durch Magensäure reflux ausgelöster Schleimhautumbau am Übergang zum Magen (Barrett-Schleimhaut) so frühzeitig erkannt und behandelt werden, dass sich hier kein Karzinom des Speiseröhren/Magen-Übergangs ausbildet.
- Dickdarmkrebs-Vorsorge. Durch die Dickdarmspiegelung ist es möglich, Adenome („Polypen“, gutartige Tumore) als Vorstufen der bösartigen Darmtumoren (Kolonkarzinome) vollständig abzutragen. Es dauert im Mittel etwa 10 Jahre, bis aus kleinen gutartigen Polypen (Adenomen) gefährliche Karzinome werden. Dieses Zeitfenster kann man nutzen, um das Risiko der Ausbildung eines Karzinoms des Darms auf ein Zehntel zu reduzieren. Aus diesem Grunde empfehlen wir und die Krankenkassen die Koloskopie alle 10 Jahre ab dem 55. Lebensjahr zur Tumurvorsorge (Abb. 8a und b). Bei Vorliegen spezieller genetischer Mutationen wie der familiären Adenomatösen Polyposis (FAP) oder der Hereditären Nicht-Polypösen Carcinomatosis Coli (HNPCC) setzt die Vorsorge erheblich früher ein (Fig. 8b).
- Endoskopische Früherkennung. Durch die über das Endoskop eingeführte Miniatur-Ultraschallsonde sind auf einen Millimeter genaue Differenzierungen am Gewebe möglich bei den Geweben, die den Magen-Darm-Wänden am nächsten liegen. So können heute immer öfter so kleine Tumoren von Gallenwegen oder der Bauchspeicheldrüse diagnostiziert werden, dass diese nicht wie früher bei später Diagnosestellung

Abb. 8a, b: **a** Entwicklung vom Adenom (Polyp) zum Karzinom. **b** Screening beim Dickdarmkarzinom



automatisch mit einer sehr schlechten Prognose gleichzusetzen sind, sondern dass diese in diesem kleinen Wuchsstadium in Zusammenarbeit mit modernster Chirurgie u.a. (multimodaler Therapie) mit Erfolg therapiert werden können.

Durch hochauflösende Geräte und durch Verwendung von Färbemethoden, Lupen, elektronischer Kontrastverstärkung und anderen Bildverarbeitungssystemen gelingt es uns heute, kleinste verdächtige Veränderungen zu finden, die zuvor schlicht übersehen worden wären. Die flachen Polypen des Dickdarms können früh entarten und werden mit diesen Hilfsmitteln gefunden. Durch diese Identifikation können heute Risikokrankheiten beseitigt werden, die früher durch das Vorsorgeraster gefallen wären. Ähnliches gilt für die Diagnostik von kleinen Frühkarzinomen in Speiseröhre und Magen.

### Gastroenterologische Grundlagenforschung

Der Schwerpunkt unserer wissenschaftlichen Arbeiten liegt im Bereich Hepatologie und Metastasierung gastrointestinaler Tumore. Ein Forschungsschwerpunkt sind die molekularbiologischen Grundlagen der Leberfibrose. Aus der biochemischen Kenntnis des Zusammenspiels von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs, Enzymen, die die extrazelluläre Matrix abbauen) und deren Inhibitoren (TIMPs, Gewebsinhibitoren von MMPs) bei der Fibrosierung wurde ein theoretisches Kon-

zept zur Hemmung der Leberfibrose entwickelt (Abb. 9). Dieses Konzept wurde durch die molekularbiologische Konstruktion eines TIMP-1-Hemmers eines sogenannten TIMP-1-Antagonisten experimentell umgesetzt.

### MMPs

Matrix Metalloproteinasen (MMPs) bauen nahezu alle Komponenten der extrazellulären Matrix (ECM) ab. Diese Proteinase spielen eine zentrale Rolle in vielen biologischen Prozessen wie der Embryogenese, dem Tissue remodeling, der Wundheilung und der Gefäßneubildung (Angiogenese). Bisher sind die Gene von 26 MMPs identifiziert und die meisten sind zinkbindende Fermente aus mehreren Proteinbausteinen. Neue Erkenntnisse über die dreidimensionale Struktur verbessern das Verständnis über die funktionellen Eigenschaften der MMPs. Im gesunden Gewebe ist die proteolytische Aktivität der MMPs zum Erhalt der Homöostase innerhalb der ECM exakt durch körpereigene MMP-Inhibitoren (TIMPs) reguliert. Eine Störung dieser Balance ist mit schweren Erkrankungen assoziiert, wie Fibrose, Arthritis und bösartigen Tumoren. Zahlreiche Studien der letzten Jahre haben die Bedeutung der MMPs für Tumorentstehung, -wachstum, -migration, -Angiogenese sowie Invasion und Tumoraussaat belegt. Bestimmte MMPs wie die Gelatinasen (MMP-2 und MMP-9) haben spezielle Aufgaben an der Grenze vom Tumor zum

gesunden Gewebe. MMPs können nicht länger als bloße Abbawerkzeuge der ECM betrachtet werden, sondern sie sind Teil eines eleganten Kommunikationssystems, durch das Tumorzellen mit dem umgebenden Bindegewebe interagieren.

### MMP-Inhibitoren

Es existieren spezifische Inhibitoren, die MMPs und damit den Abbau der ex-

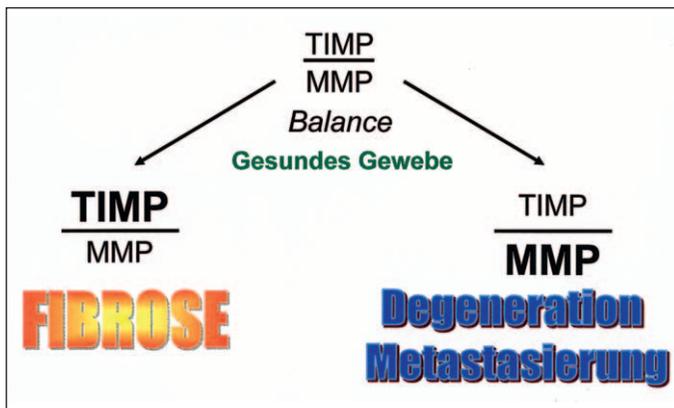


Abb. 9

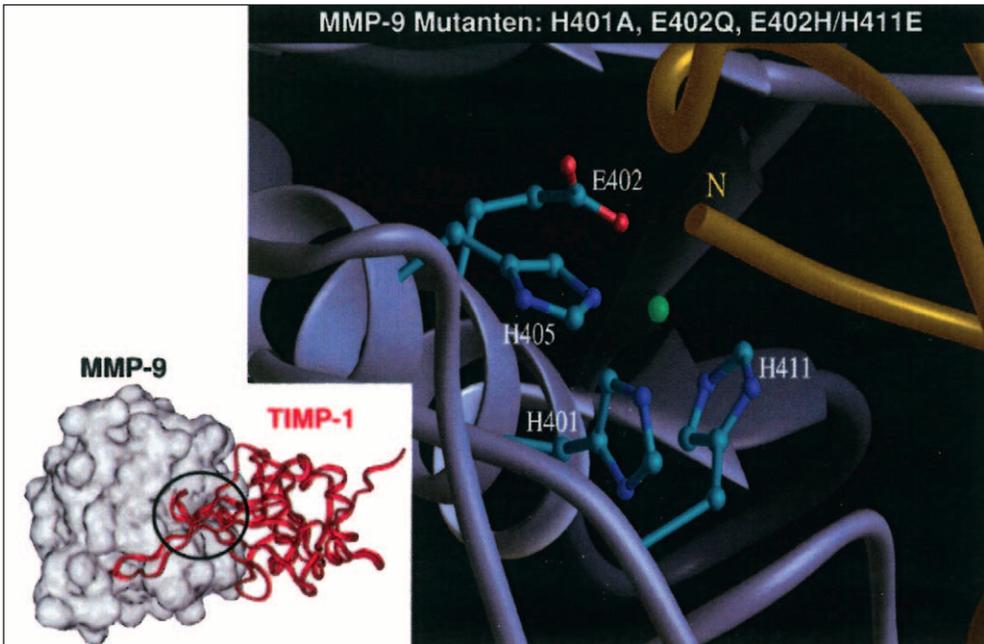


Abb. 10: Aktives Zentrum des MMP-9-TIMP-1-Komplexes (Roeb et al. FASEB 2000; Roeb et al. JBC 2002; Roderfeld et al. 2006)

trazellulären Matrix hemmen, die "Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases" (TIMPs). Bedeutsam am Aufbau des Bindegewebes ist das Zusammenspiel zwischen den MMPs und TIMPs. MMPs bauen die Matrix ab. Werden MMPs durch ihre spezifischen Inhibitoren gehemmt, resultiert im gesunden Organismus ein Fließgleichgewicht zwischen Auf- und Abbau. Bei Krankheitsprozessen ist dieses Gleichgewicht gestört. So können hohe TIMP-Spiegel zur Anhäufung von Matrix führen. TIMPs gehören zur Familie der Kollagenase Inhibitoren. 1975 wurde zum ersten Mal über ein Kollagenase hemmendes Protein in Kulturüberständen von humanen Fibroblasten (Gewebezellen) berichtet. Bislang wurden vier TIMPs (TIMP-1, -2, -3, -4) identifiziert, die zu 35-40% in ihrer Aminosäuresequenz identisch sind und deutliche strukturelle Ähnlichkeiten besitzen. Extrazelluläre MMP-Inhibitoren können mit hoher Bindungsstärke an bestimmten MMPs haften. Während TIMP-1 und TIMP-3 vorzugsweise an MMP-9 binden, weist TIMP-2 eine erhöhte

Bindungsstärke gegenüber MMP-2 auf. Die stärkste Bindung zwischen einem TIMP und einer MMP besteht zwischen TIMP-1 und MMP-9 ( $K_i < 10^{-10} M$ ). TIMPs interagieren mit den aktiven Formen der MMPs, indem sie 1:1 Komplexe mit verminderter Wirkung bilden. TIMP-1 ist ein 28,5 kDa- Zuckerpotein mit zwölf konservierten Cysteinresten, wodurch die sogenannte „sechs Schleifen“-Struktur entsteht. Aufgrund dieser Brückenbindungen scheint es relativ resistent gegenüber extremen Temperatur- und pH-Wert-Veränderungen zu sein. TIMP-1 wird durch viele verschiedene Zellen, wie z. B. Fibroblasten, weiße Blutkörperchen, Knorpelzellen, Leberzellen und Vitamin-A-speichernde Zellen in der Leber synthetisiert. Dabei erfolgt eine vermehrte Bildung durch Entzündungsmediatoren wie z.B. IL-6 Typ-Zytokine und transforming growth factor beta. Eine spezifische Herabregulation von TIMP-1 wurde bisher nur durch Kortison und ein Zellgift (Concanavalin A) beobachtet. TIMP-1 hemmt nicht nur den Abbau der Matrix, sondern nimmt auch Einfluss auf das biologische Verhalten der

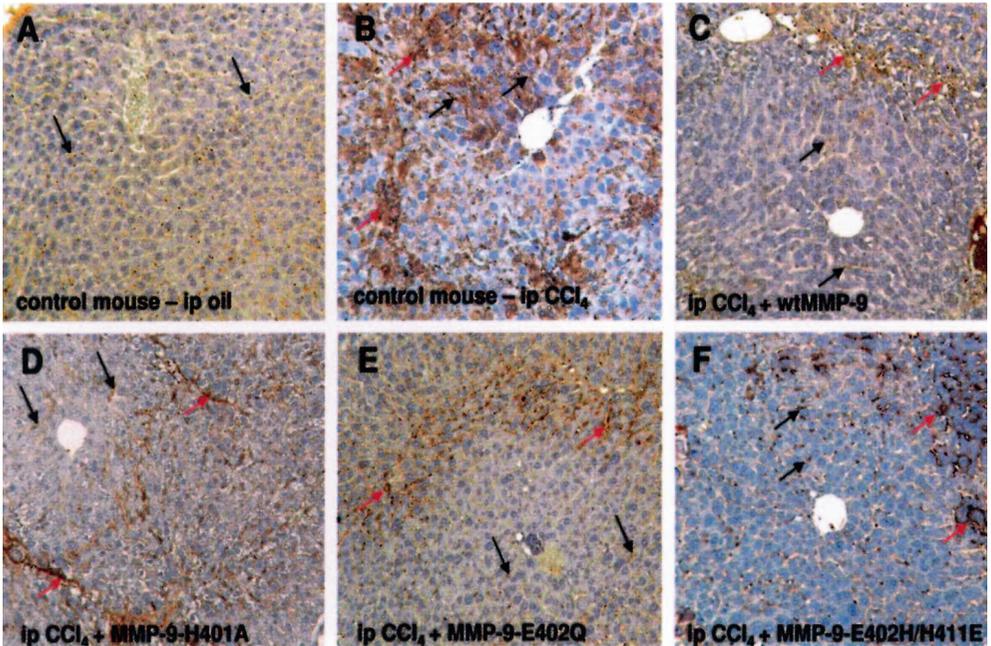


Abb. 11: Kollagen I in Mausleber nach Behandlung mit CCl<sub>4</sub> mit und ohne MMP-9-Mutanten

Zellen. Der Inhibitor induziert Veränderungen in der Zellmorphologie, stimuliert Zellwachstum verschiedener Zelltypen und ist in die Keimzellentwicklung beider Geschlechter involviert. Außerdem wird beschrieben, dass TIMPs mit der Unterdrückung des programmierten Zelltods (Apoptose), mit Gewebeumformung während des Tumorwachstums sowie mit der Zellteilung assoziiert sind. TIMP-1 hemmt die Apoptose in Burkitt-Lymphomzellen und in B-Zellen, wodurch es als Überlebensfaktor agiert. TIMP-1 hemmt aber auch die Apoptose von hepatischen Sternzellen, die als Ausgangszellen für den Leberfibroseprozess angesehen werden. Neben den natürlichen Inhibitoren der MMPs wurde eine Vielzahl synthetischer Hemmstoffe entwickelt. Pharmazeutisch einsetzbare Substanzen müssen sehr selektiv sein, um spezifisch die Überregulation bestimmter MMPs, z.B. bei der Ausbreitung von bösartigen Tumoren, zu hemmen.

Nicht nur die überschießende MMP-Expression, sondern auch ein Ungleichgewicht zugunsten der TIMPs führt zu pathologischen Zuständen.

Erhöhte Spiegel von TIMP-1 z.B. fördern eine Fibrosebildung in Leber, Lunge und Niere. Aus therapeutischen Gründen könnte es sinnvoll werden, TIMP-1 zu neutralisieren. Da das Protein sehr fest an MMP-9 bindet, wurde diese MMP als Grundlage für einen TIMP-1-Inhibitor ausgewählt. Wir entwickelten MMP-9 Mutanten, bei denen bestimmte Aminosäuren im aktiven Zentrum ausgetauscht wurden (Abb. 10). Alle Mutanten waren inaktiv in Bezug auf ihre Gewebeabbauende Wirkung. Es stellte sich heraus, dass die Mutante mit der höchsten Bindungsstärke (MMP-9-H401A) an TIMP-1 das durch TIMP-1 bedingte Wachstumsmuster (mehrschichtige Zellnester) in normales Wachstum (einschichtige Zellrasen) überführen konnte. Diese Ergebnisse erlauben die Annahme, dass eine inaktive Metalloproteinase (MMP-9-H401A), die TIMP-1 binden kann, als spezifischer Antagonist der TIMP-1 Aktivität *in vivo* verwendet werden könnte. Studien an Mäusen bestätigten dann, dass der TIMP-1 Antagonist (in Form von MMP-9-Mutanten) die Fibrose der Leber signifikant hemmt

(Abb. 11), wobei 11 D-E deutlich geringere Fibrose als 11B zeigt.

Matrix Metalloproteinasen sind für den Abbau von Proteinen des Bindegewebes verantwortlich, eine Funktion, die für mehrere MMPs gezeigt werden konnte. Aber Matrixabbau ist nicht die einzige Funktion dieser Enzyme. Die Publikationen der letzten Jahre zeigen, dass MMPs eine Reihe von weiteren Körperproteinen einschließlich bestimmter Botenstoffe (Zytokine, Chemokine und Integrine) sowie antimikrobielle Peptide spalten können. Dementsprechend sollten MMPs nicht als bloße Proteinase des ECM Abbaus, sondern als extrazelluläre Enzyme verstanden werden, die Zell zu Zell, Zell zu ECM Interaktionen und Signalketten regulieren. Die MMPs der extrazellulären Matrix und deren spezifische Inhibitoren sind Teil eines hochspezialisierten Kommunikationssystems, durch das Organzellen und Tumorzellen mit dem Gewebe interagieren.

Metalloproteinasen und deren Inhibitoren spielen nicht nur bei der Fibrose, sondern auch im Rahmen der Tumorausdehnung und -streuung eine wichtige Rolle. In weiteren Projekten wird die Expression von MMPs und TIMPs in Dickdarmtumoren untersucht. Hier ist die Beschreibung neuer Prognosefaktoren bei Tumoren im Magen-Darm-Trakt sowie die Identifizierung früher Malignitätsmarker übergeordnetes Ziel. Untersuchungen zur Funktion von MMP-9 und ihrer Inhibitoren bei der Invasion und Metastasierung von Karzinomzellen sind im Gange. Wir haben eine Proteindomäne der MMP-9 in Bakterien hergestellt und konnten zeigen, dass diese Domäne sowohl die MMP-9 Aktivität als auch die Migration MMP-9 sekretierender Tumorzellen hemmt. Da MMP-9 bei der Invasion und Metastasierung von gastrointestinalen Tumorzellen (Kolonkarzinome, Hepatozelluläre Karzinome, Ösophaguskarzinome u.a.) eine wichtige Rolle spielt, untersuchen wir zur Zeit, ob die MMP-9-Hämopexindomäne Aus-

dehnung und Metastasierung von kolorektalen Tumorzellen beeinflussen kann.

#### Literatur:

1. Roeb E, Behrmann I, Grötzinger J, Breuer B, Matern S (2000): An MMP-9 mutant without gelatinolytic activity as a novel TIMP-1-antagonist. *FASEB J* 14, 1671–3
2. Roeb E, Dietrich CG, Winograd R, Arndt M, Breuer B, Faß J, Schumpelick V, Matern S (2001): Activity and cellular origin of gelatinases in colon and rectal cancer: Differential activity of MMP-9. *Cancer* 92, 2680–2691
3. Roeb E, Schleinkofer K, Kernebeck T, Behrmann I, Pötsch S, Jansen B, Matern S, Grötzinger J (2002): The MMP-9 hemopexin domain is a novel gelatin binding domain and acts as an antagonist. *J Biol Chem* 277, 50326–50332
4. Roeb E, Purucker E, Gartung C, Geier A, Jansen B, Winograd R, Matern S (2003): Effect of glutathione depletion and hydrophilic bile acids on hepatic acute phase reaction in rats with extrahepatic cholestasis. *Scand J Gastroenterol* 38, 878–85
5. Roderfeld M, Matern S, Roeb E (2003): Confocal laser scanning microscopy: a deep look into the cell. *Dtsch Med Wschr* 128, 2539–42
6. Roeb E, Matern S (2003): Matrix metalloproteinases and colorectal cancer. *Med Klin (Munich)* 98, 763–70
7. Dietrich CG, Geier A, Salein N, Lammert F, Roeb E, Oude Elferink RPJ, Matern S, Gartung C (2004): Intestinal Multidrug-resistance associated protein 2 expression depends on the presence of bile flow in rats and humans. *Gastroenterology* 126, 1044–53
8. Roeb E, Arndt M, Jansen B, Schumpelick V, Matern S (2004): Simultaneous determination of matrix metalloproteinase (MMP)-7, MMP-1, -3, and -13 gene expression by multiplex PCR in colorectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 19(6), 518–24
9. Hamacher S, Matern S, Roeb E (2004): Extrazelluläre Matrix – von der Grundlagenforschung zur klinischen Bedeutung. Eine Übersicht unter besonderer Berücksichtigung der Matrix Metalloproteinasen. *Dtsch Med Wschr*, 129(38), 1976–80
10. Roeb E, Bosserhoff AK, Hamacher S, Jansen B, Dahmen J, Wagner S, Matern S (2005): Enhanced migration of TIMP-1 overexpressing hepatoma cells is attributed to gelatinases: Relevance to intracellular signalling pathways. *World J Gastroenterol* 11(8), 1096–104
11. Henkel C, Roderfeld M, Weiskirchen R, Scheibe B, Matern S, Roeb E (2005): Identification of fibrosis relevant proteins using DIGE (Difference in gel electrophoresis) in different models of fibrosis. *Z Gastroenterol* 43(1), 23–9
12. Roderfeld M, Weiskirchen R, Wagner S, Berres ML, Henkel C, Grötzinger J, Gressner AM, Matern S, Roeb E (2006): Inhibition of hepatic fibrogenesis by MMP-9-mutants in mice. *FASEB J*, 20 (3), 444–54