

KLIF – Übersicht über alle bewilligten Projekte

KLIF 96 Barbara BOHLE / Medizinische Universität Wien Therapie der Birkenpollen-assoziierten Nahrungsmittelallergie

Zusammenfassung:

Birkenpollen gehören zu den häufigsten Allergieauslösern in Zentral- und Nordeuropa sowie Nordamerika. Zusätzlich zu den respiratorischen Reaktionen während der Birkenpollensaison entwickeln über 70% der Birkenpollenallergiker eine Birkenpollen-assoziierte Nahrungsmittelallergie. Die häufigsten Auslöser dieser Allergie sind frische Äpfel. Die allergischen Reaktionen auf Nahrungsmittel bestehen meist das ganze Jahr über und behindern die Betroffenen auch am Konsum von vitaminreichem, frischen Steinobst, Gemüse und Nüssen.

Die Birkenpollen-assoziierte Nahrungsmittelallergie ist die Folge einer Kreuzreaktion von IgE-Antikörpern und T Lymphozyten, die spezifisch gegen das Hauptallergen in Birkenpollen, Bet v 1, gerichtet sind, mit Bet v 1-homologen Nahrungsmittelallergenen. Dennoch zeigt eine erfolgreiche spezifische Immuntherapie der Birkenpollenallergie nur eine beschränkte Wirkung auf die assoziierte Nahrungsmittelallergie. Die Mehrzahl der mit Birkenpollenextrakt behandelten Allergiker verbessern zwar die Pollenallergie, nicht aber die durch Nahrungsmittel ausgelösten Reaktionen. Da die Birkenpollen-assoziierte Nahrungsmittelallergie auch medikamentös, z.B. mit Antihistaminika, nicht zufriedenstellend behandelt werden kann, besteht ein Bedarf für neue Therapiekonzepte.

Basierend auf Untersuchungen der Projektleiterin und ihres Teams, dass der beschränkte Therapieerfolg einer Birkenpollen SIT bei Birkenpollen-assoziiierter Nahrungsmittelallergie mit dem Ausbleiben der Modulation der Immunantwort gegen die assoziierten Nahrungsmittelallergene einhergeht, sollen die Birkenpollen-assoziierte Nahrungsmittelallergie mit den involvierten Nahrungsmittelallergenen behandelt werden. Im vorliegenden Pilotprojekt sollen die klinischen und immunologischen Effekte der sublingualen Verabreichung des Bet v 1-homologen Apfelallergens, Mal d 1, untersucht werden. Mal d 1 soll als rekombinantes Protein in standardisierten Konzentrationen eingesetzt verabreicht werden. Zum Vergleich werden Patienten sublingual mit rekombinantem Bet v 1 und Placebo behandelt werden. Zur Erfassung der klinischen Effekte werden orale Provokationstests mit Mal d 1 durchgeführt werden. Weiters sollen die Patienten ihre Symptome und den Medikamentenverbrauch in der vorherigen und nachfolgenden Birkenpollensaison zur Berechnung von symptom/medication scores dokumentieren. Immunologisch werden die durch die Behandlung ausgelösten Allergen-spezifischen Antikörper und T-Zellantworten im Detail untersucht werden. Hierfür wird eine Vielzahl verschiedener, etablierter experimenteller Techniken eingesetzt werden.

Diese Pilotstudie wird maßgeblich dazu beitragen, eine effektive und sichere Therapie für die Birkenpollen-assoziierte Nahrungsmittelallergie zu entwickeln. Darüber hinaus werden neue Erkenntnisse über die Immunantwort gegen kreuzreaktive Allergene und deren Rolle für die Krankheitsentstehung sowie Allergietherapie gewonnen werden.

KLI 82 Klaus SEPI / Medizinische Universität Innsbruck

Morphometrische Korrelate und Prädiktoren von Gang-/Gleichgewichtsstörungen bei MP

Zusammenfassung

Der Morbus Parkinson (MP) wird oft, entsprechend seiner vorherrschenden motorischen Ausprägung, in Tremor-dominante und akinetisch-rigide Subtypen unterteilt. In letzter Zeit erweckte ein motorischer Phänotyp, gekennzeichnet durch posturale Instabilität und Gangstörung (postural instability and gait disorder, PIGD Subtyp), zunehmend klinisches Interesse, insbesondere durch die Assoziation mit einer schnelleren Krankheitsprogression sowie einer früheren kognitiven Beeinträchtigung. Als Ursache dafür wird eine ausgedehntere Neurodegeneration in Hirnstammstrukturen einschließlich Substantia Nigra, extranigralen Kernen wie den Locus Coeruleus und pedunculo-pontine Kernen sowie kortikalen und subkortikalen Strukturen mit Beeinträchtigung striato-frontaler Verbindungen, vermutet. Allerdings sind die zugrundeliegenden spezifischen pathologischen Muster der Neurodegeneration welche für Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei Morbus Parkinson verantwortlich sein könnten, noch nicht vollständig verstanden.

In diesem Projekt wird eine multimodale MRT zur in vivo-Charakterisierung verschiedener Gewebspathologien angewandt, wobei mittels T1-gewichteter MRT Atrophien im gesamten Gehirn, mittels MR Relaxometrie Eisenablagerungen und mittels diffusionsgewichteter Bildgebung mikrostrukturelle Störungen erfasst werden sollen, um i) Veränderungen bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen zu identifizieren ii) eine Unterscheidung zwischen Parkinsonpatienten und gesunden Kontrollen zu ermöglichen iii) spezifische Veränderungen bei Parkinsonpatienten mit dem PIGD-Subtyp im Vergleich zu Patienten ohne posturale Instabilität und Gangstörung zu erfassen und iv) eine mögliche Progression in den verschiedenen MRT Modalitäten bei MP und dem PIGD-Subtyp zu bestimmen. Eine weitere Möglichkeit neurodegenerative Prozesse quantitativ zu erfassen ergibt sich aus der funktionellen MRT, dabei können im Ruhezustand von der Blut-Oxygenierung abhängige Signale (BOLD) aufgezeichnet werden. Über die spontane Oszillation der BOLD Signale, welche vermutlich neuronale Aktivität reflektieren, sollen Rückschlüsse über neuronale Konnektivität und neuronale Netzwerke gezogen werden.

In der Studie werden 80 MP Patienten und 20 gesunde alters- und geschlechts-gematchte Kontrollen prospektiv untersucht werden. Alle Teilnehmer werden einer detaillierten, standardisierten klinischen Untersuchung, inklusive einer Erfassung von Gang- und Gleichgewichtsfunktionen sowie einer MRT Untersuchung mit einem standardisierten Protokoll unterzogen. Das MR Protokoll beinhaltet coronale MPRAGE 3D Sequenzen, transversale Turbo-Spin-Echo PD/T2 Sequenzen, coronale TIRM Sequenzen mit dark-fluid Präparation, transversale EPI Sequenzen mit Diffusionsgradienten in 12 Richtungen, transversale Multi-Echo Gradienten-Echo Sequenzen und coronale MPRAGE Sequenzen nach Kontrastmittel Gabe. Nach 12 Monaten erfolgt eine Wiederholung der klinischen Untersuchung sowie des MRT Protokolls.

KLI 135 Marcel RIGAUD / Medizinische Universität Graz
DER EINFLUSS DER DIABETISCHEN NEUROPATHIE AUF DIE STIMULATIONSPARAMETER WÄHREND
DER PERIPHEREN NERVENSTIMULATION IN DER REGIONALANÄSTHESIE

Zusammenfassung

Die Prävalenz von Diabetes Mellitus (DM) wird in industrialisierten Ländern auf ungefähr 7,3% geschätzt, wobei die Inzidenz in den letzten Jahren gestiegen ist. Die Prävalenz der diabetischen Neuropathie in dieser Population wird mit bis zu 50% angegeben. Wegen der vielen Komorbiditäten von diabetischen Patienten, geht man davon aus, dass speziell diese Patientengruppe von regionalanästhesiologischen Verfahren profitieren könnte. Andererseits wird die periphere Regionalanästhesie (RA) bei Patienten mit bereits vorbestehender Neuropathie nicht empfohlen, da man eine Verschlechterung der Erkrankung durch eine Nervenverletzung beim regionalanästhesiologischen Verfahren befürchtet. Die periphere Nervenstimulation (PNS) ist das Standardverfahren in der Regionalanästhesie, bei der man den zu blockierenden Nerven mit Hilfe von Stromimpulsen, die eine motorische Reizantwort verursachen, aufsucht. Es wird davon ausgegangen, dass bei Verschwinden der motorischen Reizantwort bei 0,3 mA ein ausreichender Sicherheitsabstand vorhanden ist, um eine schädliche intraneurale Injektion des Lokalanästhetikums zu verhindern. Ob nun die diabetische Neuropathie diese Stimulationsparameter beeinflusst, ist bis heute nicht ausreichend untersucht und könnte daher ein Risiko für diese Patienten darstellen.

Das Projekt untersucht die Hypothese, ob die Nerven von Patienten mit DM weniger empfindlich auf Stromimpulse reagieren und daher die unteren Grenzwerte für die PNS in dieser Patientenpopulation deutlich höher gewählt werden müssen, um eine intraneurale Injektion sicher zu verhindern. Es soll der Einfluss von DM auf die Erregbarkeit von peripheren Nerven anhand einer prospektiven, geblindeten, fallkontrollierten Observationsstudie untersucht werden. Dementsprechend sind folgende Ziele definiert:

- Ziel 1: die benötigte Stimulationsstromstärke bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus zu definieren;
- Ziel 2: zu überprüfen, ob es bei diabetischen Patienten zu einer höheren Inzidenz von neurologischen Verletzungen kommt;
- Ziel 3: von den Ergebnissen geleitete Empfehlungen für die Durchführung von regionalanästhesiologischen Verfahren bei diabetischen Patienten zu generieren.

Die Ergebnisse dieser Studie werden das Verständnis von der Nadel-Strom-Nerven-Beziehung bei peripherer Nervenstimulation deutlich verbessern und dadurch einen immensen Einfluss auf die Patientensicherheit während regionalanästhesiologischer Verfahren haben, besonders in der Patientenpopulation mit bereits vorbestehender Neuropathie.

KL1 139 Markus Müller / Medizinische Universität Wien

Untersuchung der multidrug resistance in Brustkrebs mit [¹¹C] tariquidar PET

Zusammenfassung

„Multidrug resistance“ (MDR) von Brustkrebs wird unter anderen durch die Expression von aktiven Transportproteinen wie P-glykoprotein (Pgp) in der Tumorzellwand verursacht. Chemotherapeutika, wie Taxane oder Anthrazykline, werden durch Pgp Transport daran gehindert in das Innere der Krebszelle zu gelangen, um dort zu wirken. Pgp Expression wurde in 41% aller Tumorbiopsie-Proben gefunden und war ein negativ prediktiver Marker für das Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie. Des Weiteren wurde gezeigt, dass Pgp Expression durch Chemotherapie induziert werden kann. Es wäre klinisch wünschenswert, jene Patientinnen zu identifizieren, deren Tumore Pgp exprimieren, damit diese in der Folge mit Pgp Inhibitoren wie z.B. Tariquidar behandelt werden können. [¹¹C]Tariquidar ist ein neu entwickelter Radiotracer für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), der es erlaubt, Pgp Expression in verschiedenen Geweben des Körpers nicht-invasiv zu bestimmen. In einer präklinischen Studie konnte vom Projektleiter und seinem Team gezeigt werden, dass sich [¹¹C]Tariquidar zu 50-60% stärker in Pgp überexprimierenden Tumoren als in Tumoren mit basaler Pgp Konzentration anreichert. Ziel des vorliegenden Projektes ist es, diese präklinischen Ergebnisse in die Klinik zu übertragen und zu untersuchen, ob [¹¹C]Tariquidar dazu geeignet ist, Pgp Expression in Brustkrebs-Patientinnen zu bestimmen. In die Studie sollen 30 Brustkrebs-Patientinnen eingeschlossen werden, bei denen die Pgp Expression in Tumorbiopsien während der Diagnose immunhistochemisch bestimmt wurde und die für eine neoadjuvante Chemotherapie vorgesehen sind. Es werden 15 Patientinnen mit Pgp-positiven und 15 mit Pgp-negativen Tumoren eingeschlossen. Die Patientinnen werden im Rahmen ihrer „staging“ Untersuchung eine [¹¹C]Tariquidar PET Untersuchung durchführen. Nach Beendigung der neoadjuvanten Chemotherapie ist optional eine zweite [¹¹C]Tariquidar PET Untersuchung als Teil der „re-staging“ Untersuchung geplant. Des Weiteren wird die Pgp Expression im Tumor ein zweites Mal in – während der chirurgischen Entfernung des Tumors gewonnenen – Biopsien bestimmt. Es sollen in diesem Projekt folgende Fragen beantwortet werden:

1. Kann [¹¹C]Tariquidar PET Patientinnen mit Pgp-positiven von Pgp-negativen Tumoren unterscheiden?
2. Ist es möglich eine Induktion der Pgp Expression durch neoadjuvante Chemotherapie mit [¹¹C]Tariquidar PET nachzuweisen?
3. Ist eine positive [¹¹C]Tariquidar PET Untersuchung ein negativ prediktiver Marker für das Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie?

KLI 148 Lukas PEZAWAS / Medizinische Universität Wien

Neuronale Korrelate der Wirkung von SSRIs: Einfluss von Stress System Genen

Zusammenfassung

Um den derzeitigen Wissensstand der Einflussnahme stressinvolvierter Gene, wie *NR3C1* und *FKPB5* auf die Funktion des Gehirns sowie auf die Ausprägung einer Depression zu erweitern, wird eine Pharmako-Magnetresonanztomographie (ph-MRT) Studie mit dem Ziel durchgeführt, neuronale Korrelate für ein erfolgreiches Ansprechen auf eine Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)-Therapie zu finden.

Im Rahmen dieser Studie werden 30 akut depressive Patienten zu drei verschiedenen Messzeitpunkten (vor Behandlungsbeginn, 4 Stunden bzw. 8 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Escitalopram, einem SSRI) einer strukturellen sowie drei funktionellen MRT Messungen unterzogen, um den Wirkmechanismus des SSRIs auf einer Hirnsystemebene darstellen zu können. Außerdem erfolgen Messungen des basalen Kortisolspiegels sowie Analysen der Gene *NR3C1* und *FKPB5* und deren Expressionsprofile.

Die Studie soll neue Erkenntnisse des genetischen Einflusses auf das Therapieansprechen mittels eines aussichtsreichen, neuen bildgebenden Verfahrens, einer Kombination von Imaging-Genetics und ph-MRT gewinnen. Da ähnliche Areale (Amygdala, Hippocampus) auch bei prolongierter Stressaussetzung beeinflusst werden, wird vermutet, dass ein Ansprechen auf eine SSRI-Therapie auch auf Hirnsystemebene von Genen beeinflusst wird, die in das Stresssystem involviert sind. Außerdem ist eine Korrelation zwischen peripherem Stresssystem und dem Ansprechen auf eine SSRI-Behandlung in diesen Hirnregionen zu erwarten.

KLI 72 Daniel ALETAHA / Medizinische Universität Wien

Strategiestudie zur individualisierten Biologikatherapie der rheumatoiden Arthritis

Zusammenfassung

Hintergrund: Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine entzündliche Autoimmunerkrankung, die sich durch progressive Gelenkzerstörung kennzeichnet und ca. 1% der Bevölkerung betrifft. Neue Therapien, die sogenannten Biologika, sind zur Behandlung der RA zugelassen. Obwohl verschiedene Biologika verschiedene Wirkmechanismen besitzen, kann in behandelten Patientengruppen immer nur derselbe geringe Anteil von Patienten in Remission oder niedrige Krankheitsaktivität überführt werden (ca. 20%). Es bestehen derzeit keine Möglichkeiten, verlässlich vorherzusagen, welche Patienten von welcher Biologikatherapie am ehesten profitieren.

Hypothese: Mit einer randomisierten klinischen Studie von Biologika verschiedener Wirkmechanismen können Kombinationen von Markern gefunden werden, die die Wahl der optimalen Biologika-Therapie im individuellen Patienten ermöglicht.

Studiendesign: Es ist die Durchführung einer klinischen Biomarkerstudie geplant, bei welcher Patienten mit RA und unzureichender Wirkung auf Methotrexat in einen der vier Biologika-Wirkmechanismen randomisiert werden: Inhibition von Tumornekrosefaktor alpha (TNF) durch Infliximab; Blockade der lymphozytären Kostimulation durch Abatacept oder Blockade des IL-6 Rezeptors durch Tocilizumab sowie Neutralisation der B-Lymphozyten mittels Rituximab. Diese Präparate sind allesamt zugelassen für die Behandlung der RA und es existiert eine gute Studienevidenz zu ihrer Wirksamkeit in der Indikation der Patienten mit Versagen von Methotrexat.

Es ist geplant, das Ansprechen auf diese Therapien nach sechs Monaten zu beurteilen, um dann durch einen stufenweisen Analyseplan Prädiktoren dieses Ansprechens identifizieren zu können. Die Marker können klinischer, funktioneller, oder struktureller Natur sein, oder Laboruntersuchungen, wie z.B. Autoantikörper, Zytokine, oder Genanalysen. In einer zweiten Phase werden dann alle Patienten ohne Ansprechen in eines der verbleibenden Wirkmechanismen randomisiert und nach demselben Prinzip über weitere sechs Monate verfolgt.

Erwartete Ergebnisse: Durch die Randomisierung der Therapien zu Beginn werden die Ergebnisse der Studie es ermöglichen, Marker zur Auswahl der richtigen Biologika-Therapie in individuellen Patienten zu finden. Diese können – prospektiv angewendet – insgesamt zu einer Optimierung der Outcomes von Patienten mit RA führen.

Zusammenfassung

Was zwei Forschungsbereiche voneinander lernen können: Gedächtnisverfall bei Temporallappen-Epilepsie und leichter kognitiven Störung

Zwischen den beiden klinischen Störungsbildern, welche die Kernbereiche des vorliegenden Forschungsinteresses bilden, besteht eine gewisse Analogie: Die Temporallappen-Epilepsie (TLE) und die leichte kognitive Störung (LKS), die frühe Form der degenerativen Demenz, weisen ein gemeinsames, besonders beeinträchtigendes Symptom auf. Die Gedächtnisschwäche ist als größtes Problem der LKS bekannt. Sie ist aber auch einer der Hauptgründe für die niedrigere Lebensqualität von TLE-Patienten. Dieses gemeinsame Leitsymptom beider Erkrankungen schlägt nicht nur eine Brücke zwischen den beiden Störungen, sondern kann auch die Basis für eine wechselseitige Bereicherung der beiden Forschungsbereiche sein.

Besonders bei Patienten mit subjektiv berichteter Beeinträchtigung aber unauffälligen Standardtestverfahren ist die Gedächtnisstörung schwer erfassbar. Dies ist bei frühen Formen der LKS und der TLE der Fall. Allerdings können Korrelate dieser nicht objektivierbaren Gedächtnisprobleme mit Hilfe von bildgebenden Verfahren und neurophysiologischen Untersuchungen identifiziert werden. Daraus leiten sich die beiden Hauptziele der Studie ab:

- Es wird nach einem gemeinsamen Muster hinsichtlich der Gedächtnisstörung bei TLE und LKS gesucht, was zum besseren Verständnis der Mechanismen der Beeinträchtigung führen soll. Dieses Ziel wird durch den Vergleich dieser Gruppen anhand einer Reihe von physiologischen Maßen verfolgt.
- Die Validität der Prognose des Gedächtnisverfalls soll verbessert werden. Hierzu wird eine multimodale Untersuchung der einzelnen Patienten unternommen.

In dieser Studie werden Patienten mit LKS und mit rein subjektiven Beschwerden sowie Patienten in einem frühen und in einem späten, pharmakoresistenten Stadium der TLE untersucht. Am Beginn der Studie werden bei jedem Patienten neuropsychologische Tests u.a. zur Feststellung der Gedächtnisleistung, Ereignis-korrelierte Elektroenzephalographie (EEG) und Magnetresonanztomographie (MRI) durchgeführt. Die Daten der einzelnen Patienten werden mit innovativen Techniken verarbeitet und mit nicht-parametrischer Einzelsubjektstatistik evaluiert. Durch diese Verarbeitung gewonnene Kennzahlen werden zwischen den Patientengruppen und einer Gruppe gesunder Kontrollpersonen verglichen. Die Kennzahlen wurden aufgrund vorliegender Evidenz für prognostische oder diagnostische Validität in einer der beiden Störungen ausgewählt. Nach 1,5 Jahren wird mit neuropsychologischen Tests der Gedächtnisverfall gemessen. Um nun jene Kennzahlen bzw. jene Kombination von Kennzahlen aus MRI und/oder EEG mit der besten prognostischen Validität zu identifizieren, werden Support Vector Machines verwendet. Um den für die Prognose von Gedächtnisverfall am besten geeigneten Algorithmus für maschinelles Lernen zu identifizieren, werden mehrere Klassifikatoren miteinander verglichen.

KLI 132 Peter WOLF / Medizinische Universität Graz

Vitamin-D-Supplementierung bei polymorpher Lichtdermatose

Zusammenfassung

Die polymorphe Lichtdermatose (PLD; "Sonnenallergie") ist eine Photodermatose mit einer hohen Prävalenz von ungefähr 11 bis 21% in der Bevölkerung. Ähnlich dem Lupus erythematoses, einer UV-induzierbaren systemischen Autoimmunerkrankung, tritt die PLD vorwiegend bei Frauen ab dem zweiten bis dritten Lebensjahrzehnt auf. Die Hautveränderungen der PLD sind stark juckend und treten typischerweise an UV-exponierten Körperstellen nach der ersten intensiveren Sonneneinwirkung im Frühling oder Frühsommer auf. Die Lebensqualität bei Patienten mit PLD ist oft sehr eingeschränkt, was durch bestehende Symptome der Ängstlichkeit und Depression belegt ist.

Neben Sonnenschutz ist die Photo(chemo)therapie in vielen Fällen vorbeugend wirksam, falls sie über einige Wochen als Abhärtung im Frühling, bevor die natürliche Sonnenexposition beginnt, appliziert wird. Allerdings dauert die Suche nach den pathogenetischen Mechanismen und neuen Behandlungsoptionen bei PLD an, nicht zuletzt, weil die prophylaktische Behandlung mit UVB und/oder Photochemotherapie potenziell kanzerogen ist. Die genaue Ätiopathogenese von PLD ist derzeit noch unbekannt, aber es wird eine Störung der UV-induzierten Immunsuppression mit Immunreaktionen gegen Photoneoantigene der Haut vermutet.

Kürzlich haben der Projektleiter und sein Team entdeckt, dass PLD-Patienten einen signifikant reduzierten 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃ Serumspiegel (13-14ng/ml) im Vergleich zur normalen Bevölkerung (>30ng/ml) aufweisen. Weiters wurde in einer intra-individuellen experimentellen Halbkörperseitenstudie nachgewiesen, dass die topische Anwendung des immunstimulierenden 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃ Analogs Calcipotriol die PLD-Symptome verminderte. Mittels der nun geplanten randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie wird die Wirkung von oraler Vitamin D₃ Supplementierung (40.000 IE peroral in Woche 0 und 2) in der Prävention von PLD Symptomen studiert. PLD-Patienten werden dabei einer experimentellen Photoprovokation mit sonnensimulierter UV-Bestrahlung für mehrere Tage vor und nach oraler Vitamin D₃ Supplementierung ausgesetzt. Die Krankheitssymptome werden nach einem neu etablierten und validierten PLD-Test Score (AA + SI + 0,4P [0-12]) quantifiziert, wobei AA für das betroffene Hautareal (0-4), SI (0-4) für das Ausmaß der Hautinfiltration und P (0-10) für die Stärke des Juckreizes steht.

Es soll auch die Wirkung von oralem Vitamin D₃ auf die Abweichung von i) Spiegeln und Funktion regulatorischer T-Zellen, ii) Leukozytenchemotaxis und iii) proinflammatorischen Zytokinen untersucht werden, da vom Projektleiter und seinem Team diesbezügliche Veränderungen in der Pathogenese der PLD nachgewiesen wurden. Dies soll mittels i) FACS und T-Zell-Koproliferationskultur, ii) Reaktion peripherer neutrophiler Leukozyten auf die Chemolockstoffe Leukotriene B₄ (LTB₄) und Formyl-methionyl-leucyl-phenylalanin und iii) ELISA und Immunobeadassay von Patientenserum erfolgen.

Die Ergebnisse aus diesem Projekt sollen zur Aufklärung der Pathogenese der PLD beitragen und möglicherweise die Basis zu einer neuartigen Präventionsstrategie über die Vitamin D₃-Reaktionskette legen.

KLI 176 Christian MARTH / Medizinische Universität Innsbruck LION: Lymphadenektomien in ovariellen Neoplasien

Zusammenfassung

Diese Studie ist eine internationale Zusammenarbeit – Deutschland, Belgien, Italien, Tschechien und Österreich – unter der Leitung der deutschen AGO OVAR Studien Gruppe.

Das Ovarialkarzinom ist die Haupttodesursache bei malignen gynäkologischen Erkrankungen und wird meistens erst im fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert. Trotz optimalem Tumordebülking gefolgt von Standardchemotherapie versterben mehr als die Hälfte der Patientinnen innerhalb von 5 Jahren nach Erstdiagnose. Unklarheit besteht über den Nutzen einer systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie (LNE) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom im FIGO IIB-IV nach komplettem Debülking. Es gibt Hinweise, dass diese zusätzliche operative Maßnahme einen Vorteil für das Überleben der Patientinnen hat. Mit dieser Studie soll evaluiert werden, ob eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie signifikante Auswirkung auf die Überlebensdaten der Patientinnen hat.

Bei positiven Ergebnissen aus dieser Studie kann die systemische LNE als Standardtherapie empfohlen werden. Sollten die Ergebnisse der Studie gegen eine systematische LNE sprechen, werden in Zukunft unnötige operative Maßnahmen vermieden. Weiters wird erstmalig prospektiv die Lebensqualität und Langzeitmorbidity nach operative Therapie untersucht, somit können Patientinnen in Zukunft besser aufgeklärt werden.

Abgesehen von dem möglichen Vorteil im Überleben, kann die Resektion der Lymphknoten möglicherweise einen späteren Lymphknotenbefall und Rezidiv verhindern. Häufig werden bei diesen Patientinnen Relaparatomien und nachfolgende Chemotherapien durchgeführt. Eine LNE würde deshalb auch einen zusätzlichen ökonomischen Nutzen erbringen. Sollten die Ergebnisse der Studie gegen eine systematische LNE sprechen, werden in Zukunft unnötige operative Maßnahmen vermieden.

Die Haupteinschlusskriterien sind primäre Diagnose eines invasiven epithelialen Ovarialkarzinoms FIGO Stadium IIB-IV (Stadium IV nur in Fällen mit resektablen Metastasen in Pleura, Leber, Milz und/oder Bauchwand) und einer makroskopisch vollständigen Resektion.

Der primäre Endpunkt ist die Beurteilung der Effektivität der systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie im Hinblick auf das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, bei denen intraoperativ eine vollständige Tumorresektion gelingt. Sekundäre Endpunkte sind progressionsfreies Überleben (PFS), Komplikationen und Lebensqualität (QoL). Außerdem wird die Bedeutung der Anzahl entfernter Lymphknoten für die primären und sekundären Endpunkte erhoben.

KLI 41 Martin BRUNNER / Medizinische Universität Wien Atypische Antipsychotika und Gewebe Gen Expression

Zusammenfassung

Hintergrund: Bei der Behandlung einer Schizophrenie werden häufig atypische Antipsychotika, wie zum Beispiel Olanzapin und Ziprasidon eingesetzt. Bekannte Nebenwirkungen dieser Substanzen sind eine vermehrte Zunahme des Körpergewichtes, das Auftreten von Diabetes mellitus oder die Entwicklung von Störungen des Fettstoffwechsels. Darüber hinaus kann es zu unterschiedlich starken Effekten auf Körpergewicht und Insulinsensitivität kommen, abhängig davon, welches Antipsychotikum verabreicht wird. Welche Mechanismen dafür verantwortlich sind, ist zurzeit nicht endgültig geklärt und ist Gegenstand von wissenschaftlichen Untersuchungen.

Ziele und Methoden: Ziel des vorliegenden Projektes ist es zu testen, in welchem Ausmaß die beobachteten metabolischen Unterschiede auf Unterschiede in der Gen Expression zurückzuführen sind. Zu diesem Zweck wird eine genomweite Analyse der Gen Aktivität (expression profiling) durchgeführt. Die Gen Expressions Profile werden nach RNA Isolierung aus Skelettmuskelgewebe und Fettgewebe erstellt. Von beiden Geweben weiß man, dass sie eine wichtige Rolle im Zucker- und Fettstoffwechsel spielen. Zusätzlich werden die Plasmakonzentrationen von Adipokinen und anderen Fettstoffwechsel-Mediatoren untersucht. Das Projekt wird als randomisierte, verblindete, placebo-kontrollierte Studie in einem Studienzentrum durchgeführt. Je 18 gesunde männliche Probanden erhalten entweder Olanzapin oder Ziprasidon verabreicht. Sechs Probanden erhalten Placebo. Die Dauer der Verabreichung der Studienmedikamente beträgt zehn Tage. In vivo Skelettmuskel- und Fettgewebsbiopsien werden pre-dose und nach der ersten Verabreichung der Medikamente am ersten Studientag durchgeführt, eine dritte Biopsie der beiden Gewebe ist nach der 10-tägigen Behandlungsperiode angesetzt.

Relevanz für klinische Forschung und klinische Praxis: Die Resultate des vorliegenden Projekts dienen als Basis für zukünftige Forschungsprojekte auf diesem Gebiet. Es können neue molekulare Ziele (z.B. Gene) identifiziert werden, die in Zukunft im klinischen Bereich bereits frühzeitig als Indikatoren für das Auftreten einer metabolischen Nebenwirkung bzw. den Erfolg einer Therapie herangezogen werden können. Da auch in der Psychiatrie die auf den einzelnen Patienten zugeschnittene, individualisierte Therapie einen immer größeren Stellenwert einnimmt, ist es zunehmend relevant, Risikoindikatoren für das Auftreten von Gewichtszunahme oder metabolische Veränderungen bereits vor Therapiebeginn zu identifizieren. Das Projekt ist damit auch für Primär- und Sekundärpreventionsmaßnahmen relevant, da Faktoren untersucht werden, die zu einer erhöhten Prävalenz von Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen bei Patienten beitragen, die häufig mit atypischen Antipsychotika behandelt werden.

KLI 61 Wolfgang BOGNER / Medizinische Universität Wien 7 Tesla MR Spektroskopie in diffus infiltrierenden Gliomen

Zusammenfassung

Protonen Magnetresonanz Spektroskopiebildung (^1H -MRSI) erlaubt die nicht-invasive Bestimmung lokaler Gehirnstoffwechselveränderungen, die vielen Erkrankungen des Gehirns, wie etwa Hirntumoren, zugrunde liegen. ^1H -MRSI kann Grading, Differentialdiagnose, Detektion von Tumorfoki, und Bestimmung der Tumordinfiltration verbessern. Dies macht die ^1H -MRSI zu einem wertvollen Werkzeug für die Therapieplanung. Allerdings sind vorhandene ^1H -MRSI Methoden auf klinischen MR Scannern (≤ 3 Tesla) durch viele praktische Limitationen beschränkt. Die Ergebnisse des Projektleiters und seines Teams zeigen, dass neue ^1H -MRSI Methoden bei 7 Tesla es ermöglichen, diese Limitierungen (z.B. geringe räumliche Auflösung) teilweise zu überwinden.

Das Ziel dieses Projektes ist eine Qualitätsverbesserung bei ^1H -MRSI Daten durch bessere Hardware (z.B. 7T MR Scanner und bessere RF Spulen) und verbesserte Akquisitionsmethoden. Die Weiterentwicklung einer verbesserten ^1H -MRSI Sequenz für 7T, basierend auf den bisherigen Ergebnissen, sollte eine 3D Stoffwechselbildung von pathologischen Hirnarealen innerhalb klinisch akzeptabler Messzeiten erlauben.

Nach Validierung der Technik in Probanden wird der Wert der hochaufgelösten ^1H -MRSI in einer ausgewählten Gruppe von 40 Patienten mit diffus infiltrierenden Gliomen (DIG) erforscht. Das Ausmaß des Infiltrationsareals und des Tumorzentrums ist bei DIG schwer durch andere Bildgebungsverfahren zu erfassen. Darum sind DIG ein hervorragendes Modell, um die Vorteile der hochaufgelösten ^1H -MRSI bei 7T aufzuzeigen. Stoffwechsel Maps aus der ^1H -MRSI werden in ein Neuronavigationssystem integriert. Stereotaktische Biopsien werden entnommen. Eine topografische Korrelation zwischen Stoffwechsel Maps und Histopathologie wird erfolgen.

Nach erfolgreicher Anwendung der hochaufgelösten ^1H -MRSI, kann die neue Methode für Untersuchungen anderer Erkrankungen wie Epilepsie, Multiple Sklerose, Alzheimer, Parkinson, psychiatrischen und Stoffwechsel-Erkrankungen herangezogen werden.

KLI 99 Andreas REPA / Medizinische Universität Wien

Prophylaxe der Cholestase bei Frühgeborenen durch SMOFLIPID

Zusammenfassung

Hintergrund: Frühgeborene mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (ELBW) sind typischerweise lange auf parenterale Ernährung angewiesen, wodurch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Leberschadens – im Speziellen einer mit parenteraler Ernährung assoziierten Cholestase (PNAC) besteht. Diese kann in schweren Fällen progredient bis zu einem Leberversagen in bis zu 17% in ausgewählten Patientenkollektiven verlaufen.

Parenterale Fettemulsionen (ILE) auf Basis von Sojaöl sind zurzeit das Mittel der Wahl in der parenteralen Ernährung von Frühgeborenen. Gleichzeitig werden diese aber verdächtig in der Pathogenese der PNAC eine Rolle zu spielen.

Fischöl ist reich an omega-3-langkettigen Fettsäuren, die während der fetalen Entwicklung insbesondere im letzten Trimester der Schwangerschaft aufgenommen werden und sich in Leber und Gehirn anreichert finden lassen. Diese sind in Sojaöl nicht enthalten. Bei Kindern wurden ILEs die Fischöl enthalten zur Therapie von PNAC mit wachsender Evidenz eingesetzt. Ob das Auftreten der PNAC allerdings durch primäre Verwendung in einer Hochrisikogruppe wie ELBW Frühgeborene auch verhindert werden kann ist unbekannt. Darüber hinaus ist zur Zeit nichts über potentielle Langzeitwirkungen in Bezug auf eine neurologische Entwicklung bekannt.

Ziel: In der vorgeschlagenen Studie wird eine Fischöl enthaltenden ILE (SMOFlipid®) auf ihren protektiven Effekt gegen PNAC bei ELBW Frühgeborenen im Vergleich zu einer Sojaöl basierten ILE (Intralipid®) untersucht.

Studiendesign: ELBW Frühgeborene sollen nach der Geburt randomisiert SMOFlipid® oder Intralipid® für die parenterale Ernährung erhalten. Als Hauptzielparameter wird „PNAC“ als ein erhöhtes konjugiertes Bilirubin > 1.5 mg/dl in 2 aufeinander folgenden Messungen festgelegt. Der wichtigste Nebenzielparameter wird die neurologische Entwicklung mit 12 und 24 Monaten korrigiertes Alter sein.

Ausblick: Die Bedeutung dieser Studie liegt darin, einen vermutet positiven Effekt einer Fischöl enthaltenden ILE zu untersuchen, was einen direkten Einfluss auf die Behandlung von ELBW Frühgeborenen haben kann. Weiters können Hinweise auf einen Effekt auf die neurologische Entwicklung als Basis für zukünftige größere Multicenterstudien dienen.

**KLI 123 Jochen ZWERINA / Ludwig Boltzmann Institut für Osteologie
Ludwig Boltzmann Gesellschaft / Hanusch Krankenhaus
Eine prospektive Studie zur Identifikation von Patienten mit hereditärer
Hämochromatose**

Zusammenfassung

Die hereditäre Hämochromatose (HH) ist eine Eisenspeicherkrankheit, die zu manifesten Organschäden führen kann. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten liegt eine homozygote Mutation im HFE Gen vor (C282Y). Die klassische klinische Präsentation der Patienten ist die Trias aus Leberzirrhose, Hauthyperpigmentierung und Diabetes. Klinisch symptomatische Patienten haben eine hohe Morbidität und erhöhte Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung. Die inkomplette Penetranz der Mutation hat jedoch bisher nicht zu einem generellen Screening dieser häufigen Mutation (0.5% Prävalenz der homozygoten Mutation in Österreich) geführt. Daher ist eine Identifikation von Risikopopulationen für eine Hämochromatose sehr wichtig.

Die Hämochromatosearthropathie ist die häufigste klinische Manifestation bei HH Patienten. Der Projektleiter und sein Team haben in Vorarbeiten die rheumatologischen Manifestationen der HH klinisch genau charakterisiert. Interessanterweise gehen die Gelenkbeschwerden der Diagnosestellung im Durchschnitt fünf Jahre voraus. Die Klinik ist zwar unspezifisch und von der primären Arthrose oft nicht zu unterscheiden, die betroffenen Gelenke unterscheiden sich jedoch zum Teil erheblich. Die Fingergrundgelenke und Sprunggelenke sind sehr häufig von der HH, jedoch selten von der primären Arthrose betroffen. Interessanterweise führt die HH häufig zu einer schweren Hüftgelenksarthrose, während die Kniegelenke selten schwer betroffen sind. Es konnte gezeigt werden, dass HH Patienten etwa zehn Jahre früher als primäre Arthrosepatienten einen Gelenkersatz bekommen. Ein Screening von Patienten, die einen Hüftgelenkersatz bekommen, könnte daher ein wichtiger Ansatz zur Identifikation klinisch manifester HH Patienten sein.

In dieser Studie werden prospektiv 2000 Patienten jünger als 70 Jahre, die an drei orthopädischen Zentren eine Hüftgelenkprothese erhalten, eingeschlossen. Alle Patienten erhalten eine klinisch-rheumatologische Untersuchung und der Eisenstatus wird bestimmt. Diese Studie wird zeigen, ob ein Screening für eine klinisch manifeste Hämochromatose in dieser Risikopopulation sinnvoll ist.

KLI 175 Ruth LADENSTEIN / St. Anna Kinderspital Phase I/II Dosisfindungsstudie mit ch14.18/CHO Antikörper und IL2

Zusammenfassung

Phase I/II Immuntherapiestudie für Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem Hochrisikoneuroblastom zur Senkung der Nebenwirkungsrate des ch14.18/CHO Antikörpers durch Verlängerung der Dauerinfusion bei Testung von drei Dosierungen in Kombination mit subkutanem Aldesleukin. Eine SIOOPEN Studie. Die Zielsetzung dieser Studie ist die Etablierung eines nebenwirkungsärmeren Applikationsschemas, bei Erhaltung der immunmodulatorischen Potenz.

Im Rahmen der ASCO 2009 wurden Daten einer randomisierten COG Phase III-Studie kommuniziert, welche eine Verbesserung des ereignisfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens, um jeweils 20% über der Vergleichsgruppe, durch den Einsatz der Immuntherapie (ch14.18/GM-CSF/i.v. IL 2) bei Kindern mit Hochrisiko Neuroblastomen in der Ersttherapie gezeigt werden konnte. (Alice Yu, N Eng J Med, 2010)

In Europa wurde der ch14.18 Antikörper in Hamsterzellen (CHO) produziert, und sein Wirkungspotential in präklinischen Studien demonstriert. Das Toxizitätsprofil der neuen Produktion (ch14.18/CHO) wurde in einer sogenannten Bridgingstudy überprüft. In der Bridgingstudy wurde das derzeit international (USA, Europa) übliche Infusionsschema (acht Stunden pro Tag, an fünf Tagen; Dosis: 20mg/m²/Tag) verwendet.

Die nun vorgelegte Studie versucht durch die Verlängerung der Infusionsdauer (24-stündige Dauerinfusion über zehn Tage; Tagesdosis 10 mg/m²/Tag) eine Applikationsform zu etablieren, welche ohne die Gabe von i. v. Morphin das Auslangen findet und ambulant durchführbar ist. In einer Vorstudie wurde durch die SIOOPEN-Gruppe ein effizientes Therapieschema für die s.c. Gabe von IL2 etabliert (Ladenstein et al. J Clin Oncol 2010), welche ebenfalls Voraussetzung für ein ambulantes Management in der jetzt vorgelegten Studie ist.

Gemäß dem Studiendesign werden vier Zeitintervalle von zehn, 14, 15 und 21 Tagen geprüft zur Senkung der Toxizität. Um eine Immunmodulation zu erreichen sind drei Dosisescalationen vorgesehen, mit einer Gesamtdosis von 100 mg/m², 150 mg/m² und 200 mg/m². Dabei ergeben sich entsprechend der Verträglichkeit, Tagesdosen á 7 mg/m², 10 mg/m² und 15 mg/m².

Bislang war im Rahmen des etablierten Infusionsschemas der Einsatz von hoch dosiertem intravenösen Morphin (0,03-0,05 mg/kg/h) nötig, um die während der Applikation des ch14.18/CHO auftretenden viszerale Schmerzen zu kontrollieren – in Kombination mit einer Schmerztherapie nach dem WHO-Schema. Rezente Studien im Erwachsenenalter haben zwischenzeitlich demonstriert, dass durch eine Verlängerung der Infusionsdauer, der assoziierte Schmerz deutlich vermindert werden kann. Daher versucht die vorliegende Studie durch Verlängerung der Infusionsdauer des ch14.18/CHO, ein nebenwirkungsarmes und immunmodulatorisch effizientes Therapieschema zu etablieren.

KLI 182 Thomas BAUERNHOFER / Medizinische Universität Graz Prädiktiver und prognostischer Wert von GIRK bei Brustkrebs

Zusammenfassung

Aktuelle Studien zeigen, dass G-Protein aktivierte K⁺ Kanäle (GIRKs) auch in Tumorzellen zu finden sind und damit auch zum malignen Potenzial von Brustkrebs beitragen können. Darüber hinaus konnte in Studien mit kleiner Fallzahl eine positive Korrelation der GIRK Expression mit der Krankheitsprogression bzw. Metastasierung gezeigt werden. Ein genaueres Verständnis der klinischen Relevanz von GIRK Proteinen bei der Promotion und Progression von Brustkrebs steht noch aus. Gleiches gilt für den möglichen Nutzen von GIRK Proteinen als neues therapeutisches Target. Dieses Projekt hat zum Ziel, den Einfluss der GIRK Expression auf den klinischen Verlauf im Kontext der derzeit zur Verfügung stehender prognostischer und prädiktiver Marker in einer Kohorte von 1281 Patientinnen mit Brustkrebs zu untersuchen. In einer Screening Kohorte (n=200) werden die Unterformen von Brustkrebs, die eine GIRK Überexpression zeigen, identifiziert werden. Ein möglicher Zusammenhang der GIRK Überexpression mit dem Therapieansprechen, dem krankheitsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben werden in einer Validierungskohorte (n=1081) studiert. Verschiedene GIRK Isoformen und Splicevarianten, die vom Projektteam kürzlich auch bei Brustkrebs beschrieben wurden, werden in diese retrospektive Studie für die verschiedenen Brustkrebssubtypen dokumentiert.

Folgende Studienziele wurden formuliert:

1. Expressionsprofile des GIRK1, seiner Splicevarianten und des GIRK4 werden im Primärtumoren, Lymphknoten und Fernmetastasen bei vier verschiedenen Brustkrebsunterarten abhängig vom Hormonrezeptorstatus (ER, PR) und der Her2neu Expression analysiert.
2. GIRK Expressionsprofile werden mit dem histologischen Subtyp, dem axillären Lymphknotenstatus, dem krankheitsfreien Überleben (DFS) und Gesamtüberleben korreliert.
3. GIRK Expressionsprofile werden mit dem Therapieansprechen korreliert.
4. GIRK Expressionsprofile werden mit dem Metastasierungspotenzial einer gegebenen Brustkrebsart korreliert.

Das Projektteam geht davon aus, dass die Resultate dieser Studie auch das therapeutische Vorgehen verbessern könnte, wenn sich GIRK Isoformen oder Splicevarianten als neue prädiktive Faktoren erweisen, die eine bessere Therapieauswahl ermöglichen bzw. GIRK Kanäle selbst ein neues therapeutisches Target darstellen. Damit könnte ein neuer Fokus in der Erforschung der Biologie von Brustkrebs und dessen Behandlung etabliert werden, vorausgesetzt die Ergebnisse der geplanten Untersuchung zeigen, dass GIRK Isoformen oder Splicevarianten unabhängige prädiktive und/oder prognostische Faktoren für das Therapieansprechen bzw. den Krankheitsverlauf von Brustkrebs sind.