

Ludwig Demling Center für Molekulare Bildgebung

Sprecher

Prof. Dr. med. Markus F. Neurath

Kontakt

Prof. Dr. med. Raja Atreya

Anschrift

Medizinische Klinik 1
Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8535000
raja.atreya@uk-erlangen.de
www.medizin1.uk-erlangen.de/universitaetsme-
dizin/ludwig-demling-center-fuer-molekulare-
bildgebung

Aufgaben und Struktur

Die Zielsetzung des Projekts „Ludwig Demling Center – Molekulare endoskopische Bildgebung an Grenzflächen bei entzündlichen und neoplastischen Erkrankungen“, das ursprünglich im Rahmen der EFI-Initiative gefördert wurde, ist eine verbesserte Detektion von krankheitsspezifischen Veränderungen im Gewebe von Patienten mit entsprechenden inflammatorisch oder neoplastisch bedingten Erkrankungsentitäten. Mittels innovativer bildgebender Verfahren soll eine präzisere Beurteilung der Mukosa ermöglicht werden. Die dabei angewandten Verfahren beinhalten die multispektrale, optoakustische Tomographie (MSOT), die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), neueste endoskopische Gerätegenerationen und insbesondere den endoskopischen Nachweis der zellulären, molekularen Signatur des untersuchten Gewebes. Die verbesserte Detektion von Gewebsalterationen mittels Identifikation und Visualisierung molekularer Zielstrukturen stellt einen zukunftsweisenden Bereich der Medizin dar. Durch die Nutzung interdisziplinärer Synergieeffekte zwischen verschiedenen Abteilungen des UK Erlangen sowie theoretischen und grundlagenwissenschaftlichen Instituten sollen innovative Methoden für die molekulare endoskopische Bildgebung von entzündlichen oder neoplastischen Erkrankungen etabliert werden. Dabei werden Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung hinsichtlich der Immunpathogenese von Krankheitserregern aufgenommen, und die sich daraus ergebende molekulare Signatur der Zellen zur *in vivo* Darstellung krankheitsspezifischer Veränderungen klinisch genutzt. Die entsprechenden klinischen Studien sollen dabei in Gedenken an Prof. Dr. Ludwig Demling, den ehemaligen Inhaber des Lehrstuhls für Innere Medizin und Direktor der Medizinischen Klinik, schwerpunktmäßig an dem nach ihm benannten „Ludwig Demling Center für Molekulare Bildgebung“ durchgeführt werden. Ziel des Zentrums ist es, innovative translationale Forschungsansätze in molekulare bildgebende Ver-

fahren klinisch umzusetzen und dadurch verbesserte diagnostische und therapeutische Algorithmen zum Wohle des Patienten zu schaffen.

Forschung

Eine verbesserte Detektion von Läsionen mittels Identifikation und Visualisierung molekularer Zielstrukturen stellt einen zukunftsweisenden Bereich innerhalb der Medizin dar. Diese strukturbildende Ausrichtung wurde bereits bei der erfolgreichen Durchführung einer Phase I Studie bei Morbus Crohn Patienten umgesetzt. Ein in eigener Herstellung produzierter, GMP-konformer, fluoreszenzmarkierter anti-TNF Antikörper (Kooperation mit der GMP-Einheit der Krankenhausapotheke am UK Erlangen) wurde lokal auf die Darmschleimhaut der Patienten appliziert, um anschließend mittels endoskopischer konfokaler Laser Endomikroskopie (CLE) eine Detektion und Quantifizierung der membranständigen TNF (mTNF)-positiven mukosalen Zellen *in vivo* zu ermöglichen. Die nachfolgende Datenauswertung zeigte eine signifikante Korrelation zwischen der klinischen Effektivität der nachfolgenden anti-TNF Therapie bei Morbus Crohn Patienten und der Anzahl der per CLE detektierten mTNF-positiven intestinalen Zellen. Nachfolgend wurde erstmalig eine Genehmigung zur Durchführung einer klinischen Studie der molekularen Bildgebung mit fluoreszenzmarkierten anti-TNF Antikörpern bei Colitis ulcerosa Patienten erreicht. Im Rahmen der laufenden Studie soll insbesondere die Expression der molekularen Zielstruktur mTNF in mukosalen Zellen vor und zusätzlich während der anti-TNF Therapie endoskopisch *in vivo* untersucht werden. Nach unserem Kenntnisstand gibt es weltweit noch keine vergleichbare Studie zur Prädiktion des Therapieansprechens mittels molekularer Bildgebung. Diese Vorgehensweise könnte eine neuartige, individualisierte Therapie ermöglichen.

Patienten mit intestinaler Entzündung benötigen zur Feststellung der Schwere und Ausbreitung der Entzündung eine optimierte endoskopische Versorgung. In diesem Kontext werden am Ludwig Demling Center zahlreiche Studien mit der neuesten Generation von Endoskopen durchgeführt.

Neben den erwähnten endoskopischen Verfahren repräsentiert die Sonographie ein weiteres, bedeutendes Untersuchungsverfahren zur Feststellung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED). Hierbei konnte erstmalig ein neues Verfahren bei CED-Patienten etabliert werden. Die MSOT stellt die Grundlage dieses neuen und vielversprechenden Verfahrens zur nicht-invasiven Diagnostik gastrointestinaler Erkrankungen dar. Die Technik beruht auf der Beobachtung, dass die Absorption von Licht zu thermoelasti-

schen Expansionen angeregter Moleküle führt, welche als Ultraschallwellen registriert werden können (photoakustischer Effekt). Zusätzlich ermöglicht die Verwendung von Anregungslicht mit unterschiedlichen Wellenlängen eine gezielte Anregung und Detektion bestimmter Moleküle mit charakteristischem Absorptionsspektrum (z. B. Hämoglobin, Melanin etc.) und damit eine molekulare Bildgebung im biologischen Gewebe ohne zusätzliche Färbeverfahren. In aktuellen Studien konnten erstmals Erfahrungen mit dem Einsatz der MSOT zur Beurteilung gastrointestinaler Entzündungen gesammelt und ein Zusammenhang mit der endoskopischen Entzündungsaktivität gezeigt werden. Ergänzend zu diesen Studien wird in Kooperation mit dem Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie und der Neuroradiologischen Abteilung die Schmerzperzeption vor und nach begonnener anti-TNF Antikörpertherapie mittels fMRT des Gehirns untersucht. Die Anwendung der blood-oxygen level-dependent (BOLD) fMRT-Untersuchung erlaubte die Darstellung der Schmerzempfindung in den verschiedenen Gehirnarealen nach abdominaler Kompression der Patienten.

Lehre

Eine weitere Zielsetzung des Ludwig Demling Centers für Molekulare Bildgebung ist die Weitergabe der Inhalte dieses Verfahrens im Rahmen von Lehrveranstaltungen. Weiterhin wird die endoskopische Anwendung dieses Verfahrens in den betreffenden endoskopischen Abteilungen an ärztliches Personal durch erfahrende Endoskopiker in praktischen HandsOn-Kursen weitergegeben.

Das Ludwig Demling Center richtet seit 2014 einen alle zwei Jahre stattfindenden internationalen Kongress aus und verleiht in Gedenken an Prof. Dr. L. Demling eine entsprechende „Ludwig-Demling-Medaille“ für herausragende endoskopische Leistungen. Diese Veranstaltung hat sich mittlerweile als eine hochkarätige ärztliche Fortbildungsveranstaltung etabliert.



Verleihung der Ludwig Demling Medaille 2018 (v.l.n.r.): Prof. Dr. J. Siebler*, Prof. Dr. M. Götz (Universitätsklinikum Tübingen), Prof. Dr. A. Dechene (Klinikum Nürnberg), Prof. Dr. C. Ell (Sana Klinikum Offenbach), Prof. Dr. J. Bergmann (Universität Amsterdam; Preisträger 2018), Prof. Dr. M.F. Neurath*, Prof. Dr. R. Atreya* (Foto: UK Erlangen; *Medizinische Klinik 1)