

**Klinik für Innere Medizin III**

Direktor: Prof. Dr. Gunter Wolf (seit 01.01.2005)
Prof. Dr. Günter Stein (bis 31.12.2004)

Adresse: Klinik für Innere Medizin III
Erlanger Allee 101
07740 Jena
E-Mail: gunter.wolf@med.uni-jena.de
Internet: www.med.uni-jena.de/kim3/

Forschungsprojekte

Forschungsthema: **Zellzyklusregulation von Nierenzellen bei der diabetischen Nephropathie**

Projektleiter/in: Prof. Dr. Gunter Wolf

Mitarbeiter/innen: Dr. Christane Rüster, Dr. Elke Hammerschmidt

Schlagwörter: Diabetische Nephropathie, Progression von Nierenerkrankungen

Kurzbeschreibung: Eine Hypertrophie von glomerulären Zellen ist eine der frühesten Veränderungen der diabetischen Nephropathie. Eine diabetische Nephropathie zeigt strukturell und funktionell in p27Kip1 -/- Mäusen eine signifikant geringere Ausprägung verglichen mit dem Wildtyp. Ergebnisse von ersten Pilotstudien zeigen, dass hohe Glukose zu einer Induktion von Kollagen Typ VIII in Mesangium-, Tubulus- und Endothelzellen führt. Hierbei bestehen Beziehungen zum Zellzyklus, da kultivierte Mesangiumzellen von Kollagen VIII -/- Mäusen unter hoher Glukose weniger p27Kip1 exprimieren. Eine diabetische Nephropathie verläuft in Kollagen Typ VIII -/- Mäusen milder als im Wildtyp. Ziel des vorliegenden Antrags ist die Untersuchung der Interaktion von Kollagen Typ VIII mit Zellzyklusregulationsproteinen und deren Beeinflussung auf die Entstehung einer diabetischen Nephropathie.

Förderung durch /

Kennziffer: DFG WO 460/14-1, 14-2

Laufzeit: 2005-2007

Forschungsthema:**Nicht-hämodynamische Mechanismen von AngiotensinII bei der Progression von Nierenerkrankungen.**

Projektleiter/in: Prof. Dr. Gunter Wolf

Schlagwörter: HIF-1 α , Hypoxie, chronische Nierenerkrankungen, Renin-Angiotensin-System

Kurzbeschreibung: Durch selektive Expression von AT₁- und AT₂-Rezeptoren konnte eindeutig gezeigt werden, dass ANG II auch über den AT₂-Rezeptorsubtyp proinflammatorische Signaltransduktionswege wie NF-kB aktivieren kann. Zum anderen belegten umfangreiche Untersuchungen, dass eine Herunterregulierung des Gens SM-20 für die durch den AT₂-Rezeptor induzierte Hemmung der Proliferation und Induktion der Differenzierung wichtig ist. Durch die erfolgreiche Anwendung eines „Two-Hybrid“-Systems in Hefen gelang es mehrere neue Proteinbindungspartner von SM-20 zu identifizieren. Insbesondere wurde ein Gen mit bisher unbekannter Funktion (Klon 8) weiter untersucht. Eine Interaktion zwischen SM-20/Klon 8 konnte in vitro und in vivo in Hefen- und Säugetierzellen nachgewiesen werden. Zum besseren Verständnis der Funktion von Klon 8 wird eine „Knockout“ Maus etabliert werden. Es werden Befunde erwartet, die dazu beitragen, die nicht-hämodynamische Rolle ANG II bei der Progression von Nierenerkrankungen besser zu verstehen.

Förderung durch /

Kennziffer: DFG WO 460/2-8, 2-9

Laufzeit: 2005-2007

Forschungsthema:**Die Rolle von Angiotensin II bei der Regulation des natürlichen Immunsystems**

Projektleiter/in: Prof. Dr. Gunter Wolf

Mitarbeiter/innen: Dr. Tzvetanka Bondeva



Schlagwörter: Entzündung, Angiotensin II, TLR4, Glomerulonephritis

Kurzbeschreibung: Chronische Glomerulonephritiden (GN) sind unterschiedliche Erkrankungen, die als häufigste Ursache die dialysepflichtige Niereninsuffizienz bedingen. Die Zusammenhänge zwischen Infektion und Verstärkung von GN sind jedoch unvollständig geklärt. Frühere Untersuchungen belegen, dass Angiotensin II (Ang II) ein wichtiges proinflammatorisches Zytokin bei GN ist. In Vorversuchen konnte gezeigt werden, dass Ang II zu einer Hochregulation von Toll 4-Rezeptoren (TLR4) auf Mesangiumzellen führt. Diese Hochregulation der Rezeptoren ist mit einer Verstärkung der NF- κ B-Aktivierung und Induktion von Chemokinen verbunden. Im Rahmen des Antrages sollen potentielle Transkriptionsfaktoren charakterisiert werden, die nach Ang II-Stimulation zu einer gesteigerten TLR4 Transkription führen.

Förderung durch /

Kennziffer: IZKF Jena

Laufzeit: 2005-2007

Forschungsthema:

NF- κ B-Aktivierung synovialer Fibroblasten und Makrophagen infolge AGE-RAGE-Interaktion als pathogenetischer Aspekt bei der rheumatoiden Arthritis

Projektleiter/in: Prof. Dr. Gert Hein

Mitarbeiter/innen: PD Dr. Sybille Franke

Schlagwörter: Rheumatoide Arthritis, Synovialzellen, Advanced Glycation Endproducts, RAGE, NF- κ B

Kurzbeschreibung: Die rheumatoide Arthritis ist durch chronisch-entzündliche Prozesse, die mit erhöhtem oxidativen Stress verbunden sind, charakterisiert. Dies führt zur verstärkten Bildung von Advanced Glycation Endproducts (AGEs). In diesem Projekt sollte untersucht werden, ob AGEs durch Rezeptorbindung zu NF- κ B-vermittelten Zellaktivierungen von Synovialzellen beitragen und über so induzierte verstärkte Expression von



proinflammatorischen Zytokinen und Proteinasen die Knorpeldestruktionsprozesse im Gelenk beeinflussen.

Förderung durch /

Kennziffer: DFG HE3293/2-1

Laufzeit: 2004-2005

Forschungsthema:

Auswirkungen von AGE-Modifizierungen ossärer Proteine auf das Knochenremodeling

Projektleiter/in: PD Dr. Sybille Franke

Mitarbeiter/innen: Dr. Andreas Müller, OA Dr. Gabriele Lehmann

Schlagwörter: Osteoporose, Knochengewebe, Osteoblasten, Osteoklasten, Advanced Glycation Endproducts

Kurzbeschreibung: Knochengewebe enthält Proteine mit langen Halbwertszeiten und ist daher zur Bildung und Akkumulation von „Advanced Glycation End-Products“ besonders prädestiniert. Die Glykierung von Knochenkollagen führt zu verminderter Knochenqualität. AGE-Modifizierungen ossärer Proteine könnten somit durch funktionelle Störungen von Osteoklasten und Osteoblasten zur Initiierung/Perpetuierung von Störungen des Knochenremodelings mit der Folge der Entwicklung einer Osteoporose beitragen.

Förderung durch /

Kennziffer: IZKF Jena

Laufzeit: 2004-2005

weitere Projekte

Forschungsthema:

Untersuchungen von Knochenresorption-regulierenden Faktoren bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

Projektleiter/in: PD Dr. Peter Oelzner

Forschungsthema:

Influence of different anti-osteoporotic drugs on AGE-modified osseous proteins (Eli Lilly International Foundation)

Projektleiter/in: Prof. Dr. Gert Hein



Forschungsthema:

Studie zur Evaluation des ambulanten Therapie- und Schulungsprogrammes zur Optimierung der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Projektleiter/in: Prof. Dr. Ulrich-Alfons Müller

Forschungsthema:

Der Nutzen einer regelmäßigen Blutzucker-Selbstkontrolle bzw. der 3-monatlichen Bestimmung von HbA1c-Werten bei Patienten mit Typ 2-Diabetes unter konventioneller Insulintherapie

Projektleiter/in: Prof. Dr. Ulrich-Alfons Müller

Forschungsthema:

Diabetic Retinopathy Candesartan Trial

Projektleiter/in: Prof. Dr. Ulrich-Alfons Müller

Forschungsthema:

SGS: Randomisierte, prospektive kontrollierte Studie zur Untersuchung der Effektivität eines strukturierten Behandlungs- und Schulungsprogrammes für ältere Patienten mit Diabetes mellitus und Insulintherapie

Projektleiter/in: Prof. Dr. Ulrich-Alfons Müller

Forschungsthema:

Studie zur Evaluation eines strukturierten Therapie- und Schulungsprogramms für Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus und Insulinpumpentherapie

Projektleiter/in: Prof. Dr. Ulrich-Alfons Müller

Forschungsthema:

Randomisierte, doppel-blinde Studie zum Vergleich zwei unterschiedlicher Sorten von Human-Insulin für die Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2

Projektleiter/in: Prof. Dr. Ulrich-Alfons Müller

Publikationen der Einrichtung im Berichtszeitraum 2004 und 2005

Franck H, Braun J, Buttgerit F, Dreher R, Hein G, Kekow J

Besonderheiten der Osteoporose-Therapie bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Z Rheumatol. 63 (2004), 223-229

Böttcher J, Pfeil A, Lehmann G, Heinrich B, Malich A, Hansch A, Petrowitch A, Mentzel HJ, Hein G, Kaiser WA

Versuch der Differenzierung zwischen kortikoidinduzierter Osteopenie und periartikulärer Demineralisation mit Hilfe der digitalen Radiogrammetrie (DXR) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Z Rheumatol. 63 (2004), 473-482

Böttcher J, Malich A, Pfeil A, Petrowitch A, Lehmann G, Heyne JP, Hein G, Kaiser WA

Potential clinical relevance of digital radiogrammetry for quantification of periarticular bone demineralisation in patients suffering from rheumatoid arthritis dependend on severity and compared with DXA. *Eur Radiol.* 14 (2004), 631-637

Pöschel KA, Bucha E, Esslinger HU, Ulbricht K, Nörtersheuser P, Stein G, Nowak G

Anticoagulant efficacy of PEG-Hirudin in patients on maintenance hemodialysis. *Kidney International.* 65 (2004), 666-674

Rüster M, Sperschneider H, Fünfstück R, Stein G, Gröne HJ

Differential expression of beta-chemokines MCP-1 and RANTES and their receptors CCR1, CCR2, CCR5 in acute rejection and chronic allograft nephropathy of human renal allografts. *Clin Nephrol.* 61 (2004) 1, 30-9

Schiel R, Braun A, Müller R, Helbich C, Siefke S, Franke I, Osterbrink B, Leppert K, Stein G, Müller UA

Ein strukturiertes Behandlungsprogramm für Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, Insulintherapie und verminderter kognitiver Leistungsfähigkeit (DiKkoL). *Med Klin.* 99 (2004), 285-92

Sämman A, Kaiser J, Hunger-Dathe W, Schiel R, Müller UA

Population-based measurement of quality of diabetes care using HbA1c values in the state of Thuringia/Germany. *Exp Clin Endocr Diab.* 112 (2004), 531-537

Nebel IT, Klemm T, Fasshauer M, Müller UA, Verlohren HJ, Klaiberg A, Paschke R

Patient Comparative analysis of conventional and an adaptive computer-based hypoglycaemia education programs. *Pat Educ Couns.* 53 (2004), 315-8

Braun A, Muller UA, Muller R, Leppert K, Schiel R

Structured treatment and teaching of patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired cognitive function--the DICOE trial. *Diabetic Med.* 21 (2004), 999-1006

Thude H, Rosenhahn S, Hunger-Dathe W, Müller UA, Barz D

A transmembrane protein-tyrosine phosphatase receptor type C (ICD45) exon A point mutation (77 C to G) is not associated with the developement of type 1 diabetes melluits in a German polulation. *Eur J Immunogenetics.* 31 (2004), 245-247

Pfaff M, Weller K, Wötzel D, Guthke R, Schroeder K, Stein G, Pohlmeier R, Vienken J

Prediction of cardiovascular risk in hemodialysis patients by datamining Methods of Information in Medicine. 43 (2004), 106-113

Kautzleben M, Stein G, Sperschneider H, Nowak G

Characterization of the postglomerular renal metabolism of lepirudin in healthy volunteers. *Thrombosis Research.* 113 (2004), 187-195

Jacob P, Hartung R, Bohlender J, Stein G

Utility of 24-h ambulatory blood pressure measurement in a routine clinical setting of patients with chronic renal disease. *J Hum Hypertens.* 18 (2004), 745-751

Kunze A, Terborg C, Gerth J, Heide G, Witte OW

Thrombotic thrombocytopenic purpura-reduced activity of von Willebrand factor cleaving protease. *Nervenarzt.* 75 (2004), 785-9

Klemm A, Franke C, Busch M, Müller A, Franke S, Lang D, Passlick-Deetjen J, Stein G

Influences of hemodialysis membrane permeability on serum levels of advanced glycation end products (AGEs) and homocysteine metabolites. *Clin Nephrol.* 61 (2004), 191-197

Busch M, Franke S, Müller A, Wolf M, Gerth J, Ott U, Niwa T, Stein G

Potential cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: AGEs, total homocysteine and metabolites, and the C-reactive proteine. *Kidney Int.* 66 (2004), 338-347

Schiel R, Franke S, Appel T, Voigt U, Ross IS, Kientsch-Engel R, Müller UA, Stein G

Improvement of the Quality of Diabetes Control and Decrease in the Concentrations of AGE-products in Patients with Type 1 and Insulin-treated Type 2 Diabetes mellitus - Results from a 10 Year-prospective, Population-based Survey on the Quality of Diabetes Care in Germany (JEVIN). *Eur J Med Res.* 9 (2004), 391-399

Schindler S, Mannstadt M, Urena P, Segre GV, Stein G

PTH secretion in patients with chronic renal failure assessed by a modified CiCa clamp method: effects of 1-year calcitriol therapy. *Clin Nephrol.* 61 (2004), 253-60

Schiel R, Müller UA, Braun A, Stein G, Kath R

Risk of Malignancies in Patients with Insulin-Treated Diabetes Mellitus. *Eur J Med Res.* 10 (2005), 339-344

Schiel R, Müller UA, Stein G

Therapiekosten bei insulinbehandelten Patienten mit Diabetes mellitus in Deutschland am Beispiel der JEVIN-Studie. *Med Klein.* 100 (2005), 453-61

Lehmann G, Stein G, Müller M, Schemer R, Ramakrishnan K, Goodman WG

Specific measurement of PTH (1-84) in various forms of renal osteodystrophy (ROD) as assessed by bone histomorphometry. *Kidney Int.* 68 (2005), 1206-1214

Schiel R, Heinrich S, Steiner Th, Ott U, Stein G

Long-term prognosis of patients after kidney transplantation: a comparison of those with or without diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.* 20 (2005), 611-617

Drinda S, Neumann T, Pöhlmann G, Vogelsang H, Stein G, Wolf G, Hein G

The response of skin perfusion and of rheological and immunological variables to intravenous prostanoid administration in Raynaud`s phenomenon secondary to collagenosis. *VASA.* 34 (2005), 243-249

Hunger-Dathe W, Braun A, Muller UA

Alopecia totalis, hypotension and erectile dysfunction in a 34 year old patient. Difficult clarification of a common cause. *Internist*. 46 (2005), 690-694

Hunger-Dathe W, Volk K, Braun A, Samann A, Muller UA, Peiker G, Huller M

Perinatal morbidity in women with undiagnosed gestational diabetes mellitus in northern Thuringia in Germany. *Exp Endocrinol Diabetes*. 113 (2005), 160-166

Ditscheid B, Funfstück R, Busch M, Schubert R, Gerth J, Jahreis G

Effect of L-methionine supplementation on plasma homocysteine and other free amino acids: a placebo-controlled double-blind cross-over study. *Eur J Clin Nutr*. 59 (2005), 768-75

Rüster M, Franke S, Späth M, Pongratz DE, Stein G, Hein GE

Detection of elevated N epsilon-carboxymethyllysine levels in muscular tissue and in serum of patients with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*. 34 (2005), 460-463

Rüster M, Franke S, Stein G

Advanced Glycation End Products and Chemokines in the Serum and Urine of Patients with Chronic Allograft Nephropathy and IgA-Nephropathy--Relation to Chronic Damage and Inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 1043 (2005), 920

Drinda S, Franke S, Ruster M, Petrow P, Pullig O, Stein G, Hein G

Identification of the receptor for advanced glycation end products in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 25 (2005), 411-413

Hein GE, Kohler M, Oelzner P, Stein G, Franke S

The advanced glycation end product pentosidine correlates to IL-6 and other relevant inflammatory markers in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 26 (2005), 137-141

Böttcher J, Pfeil A, Rosholm A, Machlich A, Lehmann G, Hein G, Kaiser W-A et al

Influence of Image-Capturing Parameters on Digital X-Ray Radiogrammetry. *J of Clinical Densitometry*. 8 (2005), 87-94

Böttcher J, Pfeil A, Heinrich B, Lehmann G, Petrovich A, Hansch A, Heyne J-P, Mentze HJ, Malich A, Hein G, Kaiser W-A

Digital radiogrammetry as a new diagnostic tool for estimation of disease-related osteoporosis in rheumatoid arthritis compared with pQCT. *Rheumatol Int*. 25 (2005), 457-464

Böttcher J, Pfeil A, Rosholm A, Petrovitch A, Seidl BE, Malich A, Schäfer ML, Kramer A, Mentzel HJ, Lehmann G, Hein G, Kaiser WA

Digital X-Ray Radiogrammetry Combined With Semiautomated Analysis of Joint Space Widths as a New Diagnostic Approach im Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 52 (2005), 3850-3859

Hunger-Dathe W, Seewald J, Wolf G, Sämman A, Seewald HJ, Schleussner E, Müller UA, Stein G



Kohortenstudie zum prognostischen Stellenwert von Nierenfunktionsparametern in der Schwangerschaft. *Geburtsh Frauenheilk.* 65 (2005), 374-382

Hunger-Dathe W, Mosebach N, Sämann A, Schulz J, Müller UA, Wolf G
Prävalenz einer Glukosetoleranzstörung und Adipositas von Kindern im Alter von 6 Jahren nach Gestationsdiabetes der Mutter in der Indexgravidität: *Geburtsh Frauenheilk.* 65 (2005), 942-949

Hunger-Dathe W, Köhn B, Kloos Ch, Müller UA, Wolf G, Schleußner E
Prävalenz kindlicher Fehlbildungen bei Frauen mit einem präexistenten Diabetes mellitus in Abhängigkeit von der Stoffwechseleinstellung. *Geburtsh Frauenheilk.* 65 (2005), 1147-1155

Till U, Röhl P, Jentsch A, Till H, Müller A, Bellstedt K, Plonne D, Fink HS, Vollandt R, Sliwka U, Herrmann F, Petermann H, Riezler R
Decrease of carotid Intima-Media Thickness in Patients at Risk to Cerebral Ischemie after Supplementation with Folic Acid, Vitamin B6 and B12. *Atherosclerosis.* 181 (2005), 131-135

Cohen CD, Calvaresi N, Armellini S, Schmid H, Henger A, Ott U, Rastaldi MP, Kretzler M
CD20-positive infiltrates in human membranous glomerulonephritis. *J Nephrol.* 18 (2005), 328-333

Rosenström U, Sköld Ch, Plouffe B, Beaudry H, Lindeberg G, Botros M, Nyberg F, Wolf G, Karlen A, Gallo-Payet N, Hallberg A
New selective AT2 receptor ligands encompassing a (-turn mimetic replacing the amino acid residues 4-5 of angiotensin II act as agonists. *J Med Chem.* 48 (2005), 4009-4024

Wolf G, Wenzel U, Jablonski K, Brundert M, Rinninger F
Angiotensin II down-regulates the SR-BI HDL receptor in proximal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant.* 20 (2005), 1222-1227

Chen S, Lee JS, Iglesias-de la Cruz MC, Kasama Y, Izquierdo-Lahuerta A, Wolf G, Ziyadeh FN
Angiotensin II stimulates $\alpha 3(\text{IV})$ collagen production in mouse podocytes via TGF- β and VEGF signaling: implications for diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 20 (2005), 1320-1328

Wolf G, Schanze A, Stahl RAK, Shankland SJ, Amann K
p27Kip1 knock-out mice protected from diabetic nephropathy: evidence for p27Kip1 haplotype insufficiency. *Kidney Int.* 68 (2005), 1583-1589

Sommer M, Gerth J, Stein G, Wolf G
Transdifferentiation of endothelial and renal tubular epithelial cells into myofibroblast-like cells under in vitro conditions: a morphological analysis. *Cell Tissues Organs.* 180 (2005), 204-214

Blum M, Brandel C, Muller UA

Myogenic response reduction by high blood glucose levels in human retinal arterioles. *Eur J Ophthalmol.* 15 (2005), 56-61

Sämman A, Mühlhauser I, Bender R, Müller UA

Training in flexible, intensive insulin therapy reduces severe hypoglycaemia while improving HbA1c in type 1 diabetes – an multicentre audit study in clinical routine care. *Diabetologia.* 48 (2005), 1965-70

Schmid H, Nitschko H, Gerth J, Kliem V, Henger A, Cohen CD, Schlondorff D, Grone HJ, Kretzler M

Polyomavirus DNA and RNA detection in renal allograft biopsies: results from a European multicenter study. *Transplantation.* 80 (2005), 600-4

Bohlender J, Franke S, Sommer M, Stein G

Advanced glycation end products: A possible link to angiotensin in an animal model. *Ann N Y Acad Sci.* 1043 (2005), 681-684

Bohlender JM, Franke S, Stein G, Wolf G

Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 289 (2005), F645-59

Wolf G, Ritz E

Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int.* 67 (2005), 799-812

Wolf G

Role of reactive oxygen species in angiotensin II-mediated renal growth, differentiation and apoptosis. *Antioxidants Redox Signaling.* 7 (2005), 1337-1345

Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN

From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. *Diabetes.* 54 (2005), 1626-1634

Wenzel U, Wolf G

Blutdruckunabhängige Wirkungen von Antihypertensiva. *Internist.* 46 (2005), 548-556

Wolf G

„As time goes by“: Angiotensin II-mediated transactivation of the EGF-receptor comes of age. *Nephrol Dial Transplant.* 20 (2005), 2050-2053

Wolf G

Zenon's paradox or how much to lower blood pressure for optimal renoprotection. *Nephrol Dial Transplant.* 20 (2005), 2304-2307

Wolf G

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-komplexer als gedacht. *Medizinische Klinik.* 100 (2005), 471-477



Müller UA

Gezielte Diabetesprävention in Risikogruppen: Contra. Dtsch Med Wochenschr. 30 (2005), 1104

Hopfer U, Fukai N, Hopfer H, Wolf G, Joyce N, Li E, Olsen BR

Targeted disruption of Col8a1 and Col8a2 genes in mice leads to anterior segment abnormalities in the eye. FASEB J. 19 (2005), 1232-1244

Wollina U, Hein G

Lupus erythematosus: uncommon presentations. Clinics in Dermatology. 23 (2005), 470-479