

Forschungsbericht 2008

Forschungsbericht 2008

Forschungsbericht 2008

Herausgeber: Der Forschungsdekan der Medizinischen Hochschule Hannover
Herr Prof. Dr. med. Christopher H. Baum

**Bearbeitung und
Ansprechpartner:** Forschungsdekanat der Medizinischen Hochschule Hannover
Petra Linke
Telefon: 05 11 / 532 - 60 23,
Fax: 05 11 / 532 - 60 24
E-Mail: linke.petra@mh-hannover.de

Gestaltung und Satz: Bredehöft und Wittwer
Werbung und Kommunikation
Telefon: 09 11 / 64 38 -528

Herstellung: Druckerei der Medizinischen Hochschule Hannover
Telefon: 05 11 / 532 - 29 63

Wir danken den Mitarbeitern der Bibliothek der Medizinischen Hochschule, Benutzungsabteilung: Frau Sigrid Schmidt-Rohland, für ihre Unterstützung der bibliografischen Angaben.

Alle Daten im Forschungsbericht beruhen auf den Angaben der jeweiligen Einrichtungen. Die Eintragung erfolgt ohne Gewähr.

Die maskuline Form aller geschlechtsspezifischen Beschreibungen gilt entsprechend für die weibliche Form.

Das Titelbild des Forschungsberichtes zeigt die Oberflächenrekonstruktion der menschlichen Großhirnrinde mit farblich kodierter Aktivierungskarte. Die mittels funktioneller Bildgebung identifizierten Hirnareale zeigen Differenzen in der Verarbeitung audiovisuell dargebotener Sprache bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Die Messung der Hirnaktivität während der Sprachwahrnehmung in diesem Experiment dauert ca. 25 Minuten. Die Abbildung wurde von Herrn Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Gregor R. Szyck, wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie (Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Bleich) zur Verfügung gestellt. Die gesamte Studie wird gerade in der international renommierten Zeitschrift Schizophrenia Research publiziert (DOI: 10.1016/j.schres.2009.03.003).

Vorwort

Sehr geehrte Leserinnen und Leser unseres Forschungsberichts, die Medizinische Hochschule Hannover (MHH) freut sich sehr über Ihr Interesse an den Forschungsinhalten und -leistungen der klinischen Abteilungen, theoretischen Institute und Forschungsverbünde. Das vergangene Jahr hat vom Schwung der Vorjahre profitieren und zudem eigene Zeichen setzen können. Die beiden im Exzellenzprogramm der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Programme – das Cluster für Regenerative Medizin (REBIRTH) und die Graduiertenschule Hannover Biomedical Research School (HBRS) - haben im zweiten Jahr seit ihrer Einrichtung die geplanten strukturellen und personellen Maßnahmen umsetzen können. Die durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Programme des Klinischen Studienzentrums sowie des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums für Transplantationsmedizin (IFB-Tx) sind im Begriff, eine neue Dimension der Qualitätssicherung und wissenschaftlichen Substanz klinischer Studien zu etablieren. Unsere Sonderforschungsbereiche, klinischen Forschergruppen und andere Netzwerke haben ebenfalls bei Zwischenbegutachtungen voll überzeugen können. Das infektionsbiologische Institut TwinCore, das wir in Kooperation mit dem Braunschweiger Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in direkter Nachbarschaft zum MHH-Campus eingerichtet haben, konnte mit dem Dienstantritt der gewünschten Abteilungsleiter in den Vollbetrieb übergehen. Einen weiteren Meilenstein der strukturellen Entwicklung unseres Campus stellte der Bezug des Hans-Borst-Zentrums für Herz- und Stammzellforschung dar, das innerhalb nur eines Jahres durch eine großzügige Spende der Braukmann-Wittenberg-Stiftung errichtet werden konnte.

Auch die für die Kreativität und Innovationskraft unserer wissenschaftlichen Landschaft immens wichtigen Einzelprojekte, die durch die DFG, private Stiftungen und industrielle Partner gefördert wurden, verliefen größtenteils erfolgreich. Zahlreiche neue Projekte konnten aufgrund exzellenter Anträge neu aufgenommen werden, und in vielen Fällen lieferte das Programm der hochschulinternen Leistungsförderung (HiLF) hierfür eine belastbare Basis. Die Produktivität der MHH hat somit ein Maß erreicht, das uns vor eine bemerkenswerte redaktionelle Herausforderung stellte: erstmals drohte der Umfang des jährlichen Forschungsberichts die Grenzen der Buchbinderkunst zu sprengen. Im nächsten Jahr stehen wir bei weiterhin prognostiziertem Wachstum unserer Schaffenskraft somit vor der schwierigen Wahl, zweibändig zu publizieren, biblischen Dünndruck einzuführen oder den Umfang der Berichte zu begrenzen. Zwei wichtige Meilensteine konnten wir bereits im vorliegenden Forschungsbericht erreichen: Die elektronische Hochschulbibliografie sorgte für eine stets aktuelle und transparente Erfassung der Publikationsleistung und macht bereits an anderen Orten Schule. Zudem haben wir nunmehr eine elektronische Maske zur Erfassung der Forschungsleistungen eingeführt, die künftig für alle Beteiligten die Erstellung des Forschungsberichts vereinfachen wird. Unseren Biblio-

thekaren und der Projektgruppe Sharepoint sei für die Entwicklung dieser wichtigen Instrumente ein besonderer Dank ausgesprochen.

Wie auch in den Vorjahren gilt unser großer Dank zudem allen Förderern unserer Forschungsprojekte und der hierfür notwendigen Infrastruktur, den Steuerzahlern des Landes Niedersachsen sowie den zahlreichen, oftmals anonymen Gutachtern unserer Projektanträge und Publikationen, die uns bei der Qualitätssicherung und Standortbestimmung unserer Forschungsleistungen unverzichtbare Dienste leisten. Sie haben uns enorm geholfen, unseren komplexen Auftrag der Fusion innovativer Forschung, hochwertiger Krankenversorgung und problemorientierter, motivierender Lehre bestmöglich wahrzunehmen.



Prof. Dr. Dieter Bitter-Suermann
Präsident



Prof. Dr. Christopher Baum
Forschungsdekan

Hannover, im Juli 2008

INHALTSVERZEICHNIS

ZENTRUM ANATOMIE

Funktionelle und Angewandte Anatomie.....	1
Neuroanatomie.....	10
Zellbiologie im Zentrum Anatomie.....	15

ZENTRUM PHYSIOLOGIE

Molekular- und Zellphysiologie.....	21
Neurophysiologie.....	28

ZENTRUM BIOCHEMIE

Biophysikalische Chemie.....	34
Serviceeinrichtung für Strukturanalyse.....	40
Klinische Biochemie.....	43
Physiologische Chemie.....	48
Zelluläre Chemie.....	56

ZENTRUM INNERE MEDIZIN

Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie.....	69
Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation.....	95
Experimentelle Hämatologie.....	120
Kardiologie und Angiologie.....	127
Immunologie und Rheumatologie.....	142
Nieren- und Hochdruckerkrankungen.....	156
Pneumologie.....	177

ZENTRUM KINDERHEILKUNDE UND JUGENDMEDIZIN

Kinderheilkunde, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie.....	194
Kinderheilkunde, Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin.....	212
Kinderheilkunde, Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen.....	221
Kinderheilkunde, Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie.....	234

ZENTRUM CHIRURGIE

Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie.....	251
Kinderchirurgie.....	280
Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie.....	290
Orthopädie (Annastift).....	307
Klinik für Unfallchirurgie.....	322
Urologie und Urologische Onkologie.....	342
Viszeral- und Transplantationschirurgie.....	352

INHALTSVERZEICHNIS

KLINIKEN / INSTITUTE DER SEKTION II OHNE ZENTRUMSZUORDNUNG

Dermatologie und Venerologie.....	362
Forschungseinrichtung Immundermatologie und experimentelle Allergologie.....	373
Frauenheilkunde und Geburtshilfe.....	378

ZENTRUM RADIOLOGIE

Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie.....	392
Radiologie.....	404
Strahlentherapie und Spezielle Onkologie.....	414
Nuklearmedizin.....	422

ZENTRUM NEUROLOGISCHE MEDIZIN

Neurochirurgie.....	430
Neurologie.....	444

ZENTRUM FÜR SEELISCHE GESUNDHEIT

Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie.....	454
Arbeitsbereich Klinische Psychologie.....	479
Psychosomatik und Psychotherapie.....	485

ZENTRUM AUGENHEILKUNDE, HALS-NASEN-OHRENHEILKUNDE, PHONIATRIE UND PÄDAUDIOLOGIE

Augenheilkunde.....	494
Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde.....	497
Phoniatry und Pädaudiologie.....	517

ZENTRUM ZAHN- MUND- UND KIEFERHEILKUNDE

Kieferorthopädie.....	520
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.....	527
Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde.....	537
Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde.....	549

KLINIKEN / INSTITUTE DER SEKTION III OHNE ZENTRUMSZUORDNUNG

Anästhesiologie und Intensivmedizin.....	556
Interdisziplinäre Notfall- und Kathastrophenmedizin.....	572
Rehabilitationsmedizin.....	576
Sportmedizin.....	586

INHALTSVERZEICHNIS

ZENTRUM PATHOLOGIE, FORENSIK UND GENETIK

Humangenetik.....	591
Pathologie.....	598
Rechtsmedizin.....	608
Zell- und Molekularpathologie.....	618

ZENTRUM PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE

Arbeitsmedizin.....	628
Klinische Pharmakologie.....	633
Pharmakologie.....	644
Toxikologie.....	653

ZENTRUM LABORATORIUMSMEDIZIN

Immunologie.....	660
Klinische Chemie.....	668
Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene.....	674
Molekularbiologie.....	690
Transfusionsmedizin.....	698
Versuchstierkunde.....	705
Virologie.....	714

ZENTRUM ÖFFENTLICHE GESUNDHEITSPFLEGE

Allgemeinmedizin.....	728
Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung.....	737
Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin.....	755
Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie.....	763
Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Soziologie.....	772

ZENTRUM BIOMETRIE, MEDIZINISCHE INFORMATIK UND MEDIZINTECHNIK

Biometrie.....	776
Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik der TU Braunschweig und der MHH.....	784

TWINCORE

Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH.....	792
Experimentelle Infektionsforschung.....	795
Experimentelle Virologie.....	798
Infektionsimmunologie.....	803

INHALTSVERZEICHNIS

REBIRTH

EXZELLENZCLUSTER / CLUSTER OF EXCELLENCE REBIRTH – „FROM REGENERATIVE BIOLOGY TO RECONSTRUCTIVE THERAPY“	810
ZENTRUM FÜR INFEKTIONS BIOLOGIE - ZIB	820
HANNOVER BIOMEDICAL RESEARCH SCHOOL (HBRS)	822
SONDERFORSCHUNGSBEREICHE.....	844
GRADUIERTENKOLLEGS	868
BMBF- KOMPETENZNETZE	877
BMBF- KOMPETENZZENTRUM: KARDIOVASKULÄRE IMPLANTATE MEDIMPLANT	882
SERVICE-EINRICHTUNGEN	885

INHALTSVERZEICHNIS

ABTEILUNGS- BZW. INSTITUTLEITER

Adams, Hans Anton; Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin.....	572
Ballmaier, Matthias; Service-Einrichtung: Zellsortierung (Sorter-Lab)	885
Bauernfeind, Rudolf; Service-Einrichtung: Konfokale Lasermikroskopie.....	890
Bach, Friedrich Wilhelm; SFB 599	856
Baum, Christopher; Experimentelle Hämatologie.....	120
Baum, Christopher; REBIRTH	810
Baum, Christopher; PhD Programm Regenerative Sciences	839
Blasczyk, Rainer; Transfusionsmedizin	698
Bleich, Stefan; Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie	454
Brand, Korbinian; Klinische Chemie	668
Brenner, Bernhard; Molekular- und Zellphysiologie.....	21
Cornberg, Markus; BMBF-Kompetenznetz: Hepatitis	877
Dengler, Reinhard; Neurologie.....	444
Drexler, Helmut; Kardiologie und Angiologie.....	127
Ehrich, Jochen H.; Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen	221
Emrich, Hinderk M.; Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie.....	454
Fabian, Tilman; REBIRTH	810
Fahlke, Christoph; Neurophysiologie.....	28
Fiegehenn, Luise; Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB	820
Förster, Reinhold; Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB.....	820
Förster, Reinhold; Hannover Biomedical Research School (HBRS).....	822
Förster, Reinhold; Immunologie	660
Förster, Reinhold; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie – „Infection Biology“	831
Förster, Reinhold; SFB 621.....	860
Förster, Reinhold; Service-Einrichtung: Zellsortierung (Sorter-Lab)	885
Gaestel, Matthias; Physiologische Chemie	48
Gaestel, Matthias; SFB 566	849
Galanski, Michael; Radiologie.....	404
Ganser, Arnold; Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation.....	95
Gellrich, Nils-Claudius; Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	527
Gerardy-Schahn, Rita; Zelluläre Chemie	56
Gerlach, Gerald-Friedrich; SFB 587	852
Geurtsen, Werner; Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde	549
Geyer, Siegfried; Medizinische Soziologie.....	772
Gossler, Achim; International MD/PhD Program „Molecular Medicine“	823
Gossler, Achim; Molekularbiologie.....	690
Greten, Tim; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH; Infektion und Krebs	792

INHALTSVERZEICHNIS

Grothe, Claudia; Neuroanatomie	10
Gündel, Harald; Psychosomatik und Psychotherapie	485
Gutenbrunner, Christoph; Rehabilitationsmedizin.....	576
Haller, Hermann; Nieren- und Hochdruckerkrankungen.....	156
Hansen, Gesine; Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie.....	234
Hartmann, Uwe; Arbeitsbereich Klinische Psychologie	479
Haverich, Axel; Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie.....	251
Haverich, Axel; REBIRTH.....	810
Haverich, Axel; SFB Transregio 37.....	844
Haverich, Axel; BMBF-Kompetenzzentrum: Kardiovaskuläre Implantate Medimplant	882
Hecker, Hartmut; Biometrie	776
Hedrich, Hans-Jürgen; Versuchstierkunde	705
Hillemanns, Peter; Frauenheilkunde und Geburtshilfe.....	378
Hohenhoff, Gerrit; SFB Transregio 37.....	844
Hohlfeld, Jens; GK 1441	868
Hummers-Pradier, Eva; Allgemeinmedizin	728
Jahn, Dieter; Europäisches GK	871
Johann, Sabine; Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB	820
Johann, Sabine; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie – „Infection Biology“	831
Jonas, Udo; Urologie und Urologische Onkologie.....	342
Jordan, Jens; Klinische Pharmakologie	633
Just, Ingo; Toxikologie.....	653
Just, Ingo; Service-Einrichtung: Massenspektrometrische Proteinanalytik	888
Kalinke, Ulrich; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH.....	792
Kalinke, Ulrich; TWINCORE: Experimentelle Infektionsforschung	795
Kapp, Alexander; Dermatologie und Venerologie	362
Karstens, Johann H.; Strahlentherapie und Spezielle Onkologie	414
Kazda, Luise; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie – „Infection Biology“	831
Klein, Christoph; Pädiatrische Hämatologie und Onkologie	194
Klempnauer, Jürgen; Viszeral- und Transplantationschirurgie.....	352
Knapp, Wolfram H.; Nuklearmedizin.....	422
Koch, Armin; Biometrie	776
Krauss, Joachim K.; Neurochirurgie.....	430
Kreipe, Hans-Heinrich; Pathologie	598
Krettek, Christian; Unfallchirurgie.....	322
Kruse, Susanne; International MD/PhD Program „Molecular Medicine“	823
Kuczyk, Markus Antonius; Urologie und Urologische Onkologie.....	342
Lanfermann, Heinrich; Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie	392
Lange, Karin; Medizinische Psychologie	763
Lenarz, Thomas; Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde	497

INHALTSVERZEICHNIS

Lenarz, Thomas; SFB 599	856
Lenzen, Sigurd; Klinische Biochemie	43
Lohff, Brigitte; Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin.....	755
Manns, Michael P.; Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie.....	66
Manns, Michael P.; SFB 738	864
Manns, Michael; BMBF-Kompetenznetz: Hepatitis.....	877
Manstein, Dietmar; Biophysikalische Chemie	34
Manstein, Dietmar; Service-Einrichtung: Strukturanalyse.....	40
Manstein, Dietmar; Service-Einrichtung: Konfokale Lasermikroskopie.....	890
Martin, Ulrich; REBIRTH	810
Matthies, Herbert K.; Biometrie.....	776
Matthies, Herbert K.; Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik der TU Braunschweig und der MHH	784
Mischak-Weissinger, Eva; SFB 738.....	864
Nolte, Ingo; SFB 599.....	856
Ott, Michael; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH; Zell- und Gentherapie.....	792
Pabst, Reinhard; Funktionelle und Angewandte Anatomie	1
Pabst, Reinhard; SFB 587	852
Pelz, Daniela; PhD Programm Regenerative Sciences.....	839
Pich, Andreas; Service-Einrichtung: Massenspektrometrische Proteinanalytik	888
Piepenbrock, Siegfried; Anästhesiologie und Intensivmedizin	556
Pietschmann, Thomas; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH	792
Pietschmann, Thomas; TWINCORE: Experimentelle Virologie	798
Ptok, Martin; Phoniatrie und Pädaudiologie.....	517
Resch, Karl; Pharmakologie	644
Schlegelberger, Brigitte; Zell- und Molekularpathologie	618
Schlegelberger, Brigitte; PhD Programm Regenerative Sciences.....	839
Schmidt, Reinhold Ernst; Immunologie und Rheumatologie	142
Schmidt, Reinhold Ernst; International MD/PhD Program „Molecular Medicine“	823
Schmidt, Reinhold Ernst; Hannover Biomedical Research School (HBRS).....	822
Schmidtke, Jörg; Humangenetik	591
Schulz, Thomas; Virologie	714
Schwartz, Friedrich W.; Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung	737
Schwestka-Polly, Rainer; Kieferorthopädie	520
Seifert, Roland; Pharmakologie	644
Sparwasser, Tim; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH.....	792
Sparwasser, Tim; TWINCORE: Infektionsimmunologie.....	803

INHALTSVERZEICHNIS

Stiesch, Meike; Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde	537
Suerbaum, Sebastian; Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene.....	674
Suerbaum, Sebastian; Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB	820
Suerbaum, Sebastian; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie – „Infection Biology“ ..	831
Suerbaum, Sebastian; IRTG 1273.....	874
Tegtbur, Uwe; Sportmedizin	586
Tröger, Hans-Dieter; Rechtsmedizin	608
Tümmler, Burkhard; Europäisches GK	871
Ungewickell, Ernst; Zellbiologie im Zentrum Anatomie	15
Ure, Benno; Kinderchirurgie.....	280
Vogt, Peter; Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie	290
Wehland, Jürgen; SFB 621	860
Welte, Tobias; Pneumologie	177
Welte, Karl H.; Pädiatrische Hämatologie und Onkologie.....	194
Welte, Karl H.; SFB 566.....	849
Werfel, Thomas; Forschungsabteilung Immundefektologie und experimentelle Allergologie.....	373
Werfel, Thomas; GK 1441	868
Wessel, Armin; Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin.....	212
Wilhelmi, Mathias; BMBF-Kompetenzzentrum: Kardiovaskuläre Implantate Medimplant	882
Windhagen, Henning; Orthopädie (Annastift).....	307
Winter, Rolf; Augenheilkunde	494
Wrbitzky, Renate; Arbeitsmedizin	628

Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie

■ Direktor: Prof. Dr. Reinhard Pabst

Tel.: 0511 / 532-6740 • E-Mail: pabst.reinhard@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/institute/anatomie2

Forschungsprofil

Die Hauptziele der Forschungsprojekte im Institut sind die Kombination von experimentell-chirurgischen Eingriffen mit modernen Methoden der Zellbiologie und Immunzyto- und histologie, um die Relevanz der Struktur sowie dem Mikromilieu auf die Funktion verschiedener lymphatischer Organe und von Immunzellen z.B. in den von Schleimhäuten bedeckten Organen zu charakterisieren. Dabei stehen in vivo Modelle in verschiedenen Spezies im Vordergrund, um neue Ansätze zur Interpretation oder Physiologie und Pathophysiologie am Menschen zu erhalten. Ein weiterer Schwerpunkt sind Interaktionen zwischen dem Immun- und Nervensystem sowie deren Steuerung über regulative Peptide. Wegen des fachübergreifenden Ansatzes wird stets eine Publikation in internationalen Zeitschriften der Klinik und Immunologie einer Veröffentlichung in rein morphologischen Organen vorgezogen. Die Forschungsprojekte sind interdisziplinär angelegt und überwiegend durch externe, begutachtete Mittel gefördert. Ein weiterer ungewöhnlicher Schwerpunkt ist die Forschung zur Lehre und Qualifikation des wissenschaftlichen Nachwuchses.

Forschungsprojekte

Einfluss von CD26 auf T-Zell-abhängige allergische Prozesse

Differentielle Expression der immunmodulierenden Surfactantproteine im Asthma- und LPS-Modell der Ratte Das aus Lipiden und Proteinen bestehende pulmonale oberflächenaktive Agens (surface active agent, Surfactant) enthält neben Komponenten, die die Oberflächenspannung reduzieren, auch solche, die zur angeborenen Immunabwehr gehören. So besitzen die beiden hydrophilen Surfactantproteine (SP) A und D eine Carboxy-terminale Kohlenhydraterkennungsregion (CRD, carbohydrate recognition region). Sie gehören daher zur Untergruppe der C-Typ-Lektine (Collektine). SP-A wirkt als Opsonin auf verschiedene Bakterien, verstärkt die Phagozytose und die Chemotaxis von Alveolarmakrophagen. Wie SP-A bindet auch SP-D an Lipopolysaccharid-haltige Oberflächen vieler Antigene. Beide SP reagieren aber auch mit spezifischen zellulären Rezeptoren und beeinflussen so die Immunantwort. Alveolarepithelzellen Typ II (AEII) synthetisieren, speichern, sezernieren und recyceln die verschiedenen Surfactantkomponenten. Die Lipide und die reifen hydrophoben Surfactantproteine SP-B und SP-C werden in den Lamellenkörpern der AEII gespeichert und mit diesen durch verschiedene Stimuli per Exozytose freigesetzt. Die hydrophilen neu synthetisierten SP-A und SP-D hingegen werden in multivesikulären Körperchen gespeichert und überwiegend konstitutiv in die Alveolen abgegeben. Verbrauchtes Surfactant gelangt zu einem geringen Teil wieder in die AEII. Der größte Anteil wird jedoch von Alveolarmakrophagen aufgenommen. Das von AEII aus dem

Alveolarraum aufgenommene SP-A findet sich teilweise in den Lamellenkörper wieder. Verschiedene Studien zeigten, dass allergisch bedingte Entzündungen mit einer Dysfunktion des Surfactants und mit einer veränderten Expression der Collekline einhergehen. Allerdings differieren die Ergebnisse zur Expression der Collekline in Abhängigkeit von der verwendeten Spezies, dem Asthmodell und der Nachweismethode sehr stark. Zudem wiesen frühere Untersuchungen nach, dass die allergische Entzündungsreaktion in TH2-prädisponierten Rattenstämmen wie Brown Norway (BN) Ratten bedeutend stärker ausgeprägt ist als in Stämmen mit geringerer TH2 Prädisposition wie Fischer (F344) Ratten. Interessanterweise ist die Expression von CD26/DPP4, in BN Ratten ebenfalls signifikant höher als in Fischer Ratten. CD26/DPP4 ist ein auf Epithel- und Endothelzellen sowie Immunzellen vorkommendes in der Lunge am zweithöchsten exprimiertes Transmembranprotein mit Dipeptidylpeptidase Aktivität und T-Zell-aktivierender Wirkung. Verschiedene, bei Entzündungen freigesetzte Interleukine und

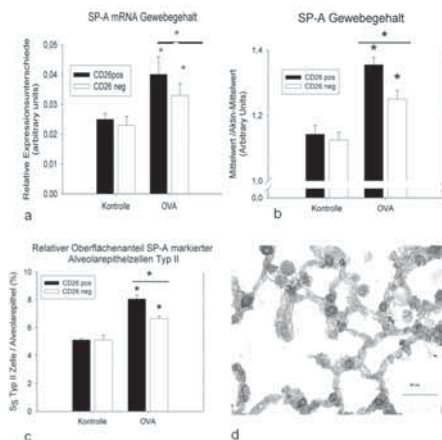


Abb. 1: Molekularbiologische und immunhistochemische Parameter in Kontrolltieren und OVA-gechallengten Wildtyp- und CD26 defizienten Fischer Ratten a) Mit qrtPCR bestimmter SP-A mRNA Gewebegehalt b) Mit Western Blot bestimmter SP-A Gewebegehalt c) Mit immunhistochemischen und morphometrischen Methoden bestimmter relativer Oberflächenanteil SP-A markierter Alveolarepithelzellen Typ II (AEII) d) SP-A markierte AEII im Lungenparenchym

Chemokine (IL 1 β , IL 2, IL 6, TNF-alpha, Eotaxin, RANTES), die auch die Synthese und die Funktion des Surfactants beeinflussen, sind zumindest in vitro auch Substrate von CD26. Die potentiell bimodale Funktion des CD26 – aktivierend oder hemmend – kann sich auf die Entzündungsreaktion und somit auch auf den Surfactantstoffwechsel beim Asthma bronchiale verschiedenartig auswirken. Um die Frage zu beantworten, ob direkte oder indirekte Effekte von CD26 auf die Synthese und Sekretion immunmodulierender SP vorliegen, wurden in dem in unserer Arbeitsgruppe etablierten Asthma-Modell zunächst BN Ratten, dann CD26 positive Fischer Ratten und CD26 defiziente Fischer Ratten untersucht. BN Ratten und Fischer Ratten wurde nach zweimaliger Immunisierung Ovalbumin intratracheal oder als Aerosol verabreicht. 24 Stunden nach Challenge wurden die Lungen lavagiert und für die immunhistochemischen und molekularbiologischen Methoden aufgearbeitet. Ziel unserer Untersuchungen war es, im Asthma-Modell die Expression der Collekline nicht nur auf der Ebene der Transkription und Translation sondern auch die Verteilung der SP exprimierenden AEII zu bestimmen. Hierfür wurde einerseits die quantitative real time PCR (qrt-PCR) und die Densitometrie von Western Blot Banden angewandt, andererseits der relative Oberflächenanteil SP markierter AEII bestimmt. Im Asthma-Modell der BN Ratte zeigte sich nach OVA-Challenge eine signifikant erhöhte Zellzahl und

Eosinophilenzahl in der bronchoalveolären Lavage (BAL) verbunden mit einem T Zell-Einstrom als Zeichen einer allergischen Entzündung. Der Einfluss der Entzündung auf die Collektine lässt sich wie folgt zusammenfassen (Schmiedl et al., *Int Arch Allergy Immun*, 2008): Nach OVA-Challenge fand sich ein signifikanter Anstieg SP markierter AEII. Der Anteil SP markierter Clara Zellen des Bronchialepithels blieb jedoch nahezu unverändert. Im Vergleich zu den Kontrollen war der Oberflächenanteil SP-A markierter AEII um 33%, derjenige von SP-D markierten AEII um 23% erhöht. Der Proteingehalt in der bronchoalveolären Lavage (BAL) war mit 1,75 arbitrary units für SP-A und 2,12 arbitrary units für SP-D gegenüber den Kontrollen signifikant erhöht. Auch der Gewebegehalt beider SP zeigte signifikant höhere Werte in den OVA gechallengekten Tieren. Der ebenfalls signifikant höhere mRNA-Gewebegehalt beider SP zeigt, dass noch 24h nach Challenge die Hochregulation beider SP andauert und verdeutlicht somit die Stärke der angeborenen Immunantwort. Um die Frage zu klären, ob in weniger stark T Zell-prädisponierten Fischer Ratten mit und ohne CD26 Expression Unterschiede im Entzündungsstatus und in der SP Expression vorliegen, wurde das Asthma Modell der Fischer Ratte etabliert (Skrupuletz et al. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007). Nach OVA-Challenge zeigte sich eine starke Entzündungsreaktion, die mit einer signifikanten Zunahme der CD26 Expression verbunden war. In den CD26 defizienten Tieren, die aufgrund eines Transportblockes im rER kein CD26/DPP4 mehr bilden, fand sich hingegen eine gegenüber dem Wildtyp signifikant geringere Entzündungsreaktion verbunden mit einer signifikant geringeren Eosinophilie und signifikant geringerem Einstrom von aktivierten T Zellen (CD4+CD25+ T Zellen) in die BAL und in die Lunge. Die beiden Collektine SP-A und SP-D zeigten in den beiden Substämmen spezifische Expressionen vor und nach OVA-Challenge. Die mRNA-Expression und die Proteinexpression der SP-A und SP-D waren in den beiden Substämmen vor Asthmainduktion vergleichbar. Stammunabhängig war die SP-A-Expression auf mRNA Ebene und Proteinebene nach Asthmainduktion signifikant erhöht (Abb. 1). Allerdings ist in den CD26-defizienten Ratten der Anstieg der SP-A mRNA und des translatierten Proteins signifikant geringer als in den CD26 positiven Tieren. Nicht zuletzt ist der Anteil der SP-A-positiven Alveolarepithelzellen Typ II in beiden Gruppen nach OVA-Challenge signifikant erhöht (Abb. 1). Auch hier zeigten sich jedoch bei den CD26 defizienten Tieren signifikant geringere Werte. Die Expression des SP-D hingegen variiert in beiden Subtypen nach OVA-Challenge verglichen mit der SP-A Expression weniger stark. Der SP-D mRNA Gewebegehalt war in beiden Substämmen nicht signifikant erhöht. Der SP-D Proteingehalt war in Kontrolltieren und nach OVA-Challenge in den CD26 defizienten Tieren signifikant niedriger als in den CD26 positiven Tieren. Der Anteil SP-D markierter AEII zeigte unabhängig von der CD26-Defizienz keine Unterschiede vor und nach OVA-Challenge. Zusammenfassend zeigen diese Befunde, dass im Asthma-Modell der Ratte stamm-spezifische Unterschiede in der Expression immunmodulierender SP bestehen. Während BN Ratten 24 h nach Challenge noch eine signifikant erhöhte Expression beider SP auf posttranskriptionaler und posttranslationaler Ebene zeigen, ist bei den Fischer Ratten nur die Expression von SP-A auf beiden Ebenen noch signifikant erhöht. Die zudem signifikant geringere Expression der u. a. als Opsonine wirkenden SP-A und SP-D in den CD26 defizienten Substämmen korreliert sehr gut mit der signifikant geringer ausgeprägten Entzündungsreaktion in dieser Gruppe. Zurzeit wird der Frage nachgegangen, wie eine mit LPS ausgelöste Entzündungsreaktion in adulten Wildtyp- und CD26 defizienten Fischer Ratten sowie in der postnatalen Entwicklung beider Substämme

die Expression der SP beeinflusst.

■ Projektleitung: Schmiedl, Andreas (Prof. Dr. med., Dr. rer. nat.), Stephan, Michael (Dr. med.);
Förderung: DFG (SFB 587 B11)

Weitere Forschungsprojekte

Induktion von lymphatischem Gewebe und Regulation von Lymphozytensubpopulationen für Immunreaktionen der Lunge

■ Projektleitung: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (SFB 587 B1)

Dendritische Zellen in der Lunge als Regulatoren der immunologischen Balance bei Allergie und Infektion

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.) (Klin. Immunologie), Tschernig, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (SFB 587 B5)

ErbB receptors in fetal lung development

■ Projektleitung: Dammann, Christiane (Dr. med.) (Abt. Päd. Pneumologie), Schmiedl, Andreas (Prof. Dr. med., Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Die Steuerung des Mikroenvironments und der Immunantwort im mesenterialen Lymphknoten durch das afferente Lymphsystem aus der Darmwand

■ Projektleitung: Bode, Ulrike (Dr. rer. nat.), Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (SFB 621 A10)

Impact of point mutations of the dpp4-gene on cellular and immunological responses in F344 rat substrains: an animal model for dipeptidyl-peptidase IV (CD26) deficiency

■ Projektleitung: von Hörsten, Stephan (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG Graduiertenkolleg

Expression and function of proline specific peptidases in allergic asthma

■ Projektleitung: Stephan, Michael (Dr. med.) Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG Graduiertenkolleg

Leptin-vermittelte Immunmodulation der humanen Natürlichen Killerzellfunktion

■ Projektleitung: Wrann, Christiane (Dr. med. vet., PhD); Förderung: HiLF

Immunologically exactly defined course of APP infection

■ Projektleitung: Valentin-Weigand, Peter (Prof. Dr. med. vet.) (TiHo), Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.), Rothkötter, Hermann-Josef (Prof. Dr. med.) (Uni. Magdeburg); Förderung: BMBF, FUGATO-IRAS (Projekt 4)

Stimulation der Lymphgefäßregeneration durch autologe Lymphknotentransplantation

■ Projektleitung: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.), Hadamitzky, Catarina (Dr. med.); Kooperationspartner: Blum, Katrin (Dr. med.) Diagnostische Radiologie; Gratz, Klaus Friedrich (Prof. Dr. med.) Nuklearmedizin; Radtke, Christine (Dr. med.) Plastische-, Hand-, und Wiederherstellungschirurgie; Förderung: Niedersächsische Krebsstiftung, Jürgen-Manchot-Stiftung und REBIRTH

Leptin-vermittelte Immunmodulation von NK Zellen

■ Projektleitung: Nave, Heike (Prof. Dr. med.), Wrann, Christiane (Dr. med. vet.); Kooperationspartner: Brabant, Georg (Prof. Dr. med.) Christie Hospital, Manchester, U.K.; Mueller, Gunter (PD Dr. med.) Aventis, Frankfurt/Main; Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. nat.) - Klinische Immunologie und Rheumatologie; Siegmund, Britta (Dr. med.), Stroh, Torsten (Dr. med.) Charité, Berlin; Förderung: Eli Lilly International Foundation

Wie beeinflusst das Körpergewicht die Expression von Leptinrezeptoren in der Leber?

■ Projektleitung: Nave, Heike (Prof. Dr. med.); Förderung: Danone-Stiftung

Die Bedeutung der Clara-Zellen für den Surfactant-Metabolismus der Lunge unter experimentellen Bedingungen

■ Projektleitung: Bargsten, Gerd (Dr. rer. nat.), Schmiedl, Andreas (Prof. Dr. med., Dr. rer. nat.)

Klinische Anatomie der epifaszialen Lymphdrainageverhältnisse beim Lymphödemmodell Pferd

■ Projektleitung: Helling, Tanja, Berens v. Rautenfeld, Dirk (Prof. Dr. med. vet.)

Nachweis von Lymphgefäßhypoplasien beim primären equinen Lymphödemmodell

■ Projektleitung: Helling, Tanja, Berens v. Rautenfeld, Dirk (Prof. Dr. med. vet.)

Erprobung angewandt-anatomischer Unterrichtskonzepte im Rahmen des Modellstudien-ganges

■ Projektleitung: Berens v. Rautenfeld, Dirk (Prof. Dr. med. vet.), Lüdemann, Wolf (PD Dr. med.)
INI

Osteologische Trainingsprogramme für Studierende der MHH

■ Projektleitung: Berens v. Rautenfeld, Dirk (Prof. Dr. med. vet.)

Originalpublikationen

- Ahrendt M, Hammerschmidt SI, Pabst O, Pabst R, Bode U. Stromal cells confer lymph node-specific properties by shaping a unique microenvironment influencing local immune responses. *J.Immunol.* 2008;181(3):1898-1907
- Bedoui S, Kromer A, Gebhardt T, Jacobs R, Raber K, Dimitrijevic M, Heine J, von Hörsten S. Neuropeptide Y receptor-specifically modulates human neutrophil function. *J.Neuroimmunol.* 2008;195(1-2):88-95
- Blum KS, Hadamitzky C, Gratz KF, Pabst R. Autologe Lymphknotentransplantation. Modell zur Stimulation der Lymphgefäßregeneration im Minipig. *LymphForsch* 2008;12(2):76-78
- Bode FJ, Stephan M, Suhling H, Pabst R, Straub RH, Raber KA, Bonin M, Nguyen HP, Riess O, Bauer A, Sjoberg C, Petersen A, von Hörsten S. Sex differences in a transgenic rat model of Huntington's disease: decreased 17beta-estradiol levels correlate with reduced numbers of DARPP32+ neurons in males. *Hum.Mol.Genet.* 2008;17(17):2595-2609
- Bode U, Lorchner M, Ahrendt M, Blessenohl M, Kalies K, Claus A, Overbeck S, Rink L, Pabst R. Dendritic cell subsets in lymph nodes are characterized by the specific draining area and influence the phenotype and fate of primed T cells. *Immunology* 2008;123(4):480-490
- Brandtzaeg P, Kiyono H, Pabst R, Russell MW. Terminology: Nomenclature of mucosa-associated lymphoid tissue. *Mucosal Immunology* 2008;1(1):31-37
- Forssmann U, Stoetzer C, Stephan M, Kruschinski C, Skripuletz T, Schade J, Schmiedl A, Pabst R, Wagner L, Hoffmann T, Kehlen A, Escher SE, Forssmann WG, Elsner J, von Hörsten S. Inhibition of CD26/dipeptidyl peptidase IV enhances CCL11/eotaxin-mediated recruitment of eosinophils in vivo. *J.Immunol.* 2008;181(2):1120-1127
- Funke L, Krause-Bergmann B, Pabst R, Nave H. Prospective analysis of the long-term effect of teaching breast self-examination and breast awareness. *Eur.J.Cancer.Care.(Engl)* 2008;17(5):477-482
- Gaedke C, Köllmann M, Berens von Rautenfeld D, Stadler P. Methodik der Funktionslymphszintigraphie an der Hintergliedmaße des Pferdes. *Pferdeheilkunde* 2008;(3) 444-445
- Gaedke C, Köllmann M, Koene M, Berens von Rautenfeld D, Stadler P. Methodik der Funktionslymphszintigraphie an der Hintergliedmaße des Pferdes: was wir aus der Tiermedizin lernen können. *LymphForsch* 2008;12:85-86
- Grosheva M, Guntinas-Lichius O, Arnhold S, Skouras E, Kuerten S, Streppel M, Angelova SK, Wewetzer K, Radtke C, Dunlop SA, Angelov DN. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation does not improve quality of muscle reinnervation or recovery of motor function after facial nerve transection in rats. *Biol.Chem.* 2008;389(7):873-888
- Haas P, Straub RH, Bedoui S, Nave H. Peripheral but not central leptin treatment increases numbers of circulating NK cells, granulocytes and specific monocyte subpopulations in non-endotoxaemic lean and obese LEW-rats. *Regul.Pept.* 2008;151(1-3):26-34
- Haasper C, Colditz M, Kirsch L, Tschernig T, Viering J, Graubner G, Runtemund A, Zeichen J, Meller R, Glasmacher B, Windhagen H, Krettek C, Hurschler C, Jagodzinski M. A system for engineering an osteochondral construct in the shape of an

- articular surface: Preliminary results. *Ann.Anat.* 2008;190(4):351-359
- Hadamitzky C, Pabst R. Acquired lymphedema: an urgent need for adequate animal models. *Cancer Res.* 2008;68(2):343-345
- Hammerschmidt SI, Ahrendt M, Bode U, Wahl B, Kremmer E, Förster R, Pabst O. Stromal mesenteric lymph node cells are essential for the generation of gut-homing T cells in vivo. *J.Exp. Med.* 2008;205(11):2483-2490
- Hartwig C, Constabel H, Neumann D, Gerd Hoymann H, Tschernig T, Behrens GM. Impact of boosting for the strength of asthma parameters and dendritic cell numbers in a C57BL/6 model of allergic airway inflammation. *Exp.Toxicol.Pathol.* 2008;60(6):425-434
- Hartwig C, Tschernig T, Mazzega M, Braun A, Neumann D. Endogenous IL-18 in experimentally induced asthma affects cytokine serum levels but is irrelevant for clinical symptoms. *Cytokine* 2008;42(3):298-305
- Jurawitz MC, Luhrmann A, Tschernig T, Pabst R. Kinetics of Regulatory T Cells in the Ovalbumin Asthma Model in the Rat. *Int.Arch.Allergy Immunol.* 2009;149(1):16-24
- Klemann C, Schade J, Pabst R, Leitner S, Stiller J, von Hörsten S, Stephan M. CD26/dipeptidyl peptidase 4-deficiency alters thymic emigration patterns and leukocyte subsets in F344-rats age-dependently. *Clin.Exp.Immunol.* 2009;155(2):357-365
- Koehler NK, Roebbert M, Dehghani K, Ballmaier M, Claus P, von Hörsten S, Shing M, Odin P, Strehlau J, Heidenreich F. Up-regulation of platelet-derived growth factor by peripheral-blood leukocytes during experimental allergic encephalomyelitis. *J.Neurosci.Res.* 2008;86(2):392-402
- Kruschinski C, Skripuletz T, Bedoui S, Raber K, Straub RH, Hoffmann T, Grote K, Jacobs R, Stephan M, Pabst R, von Hörsten S. Postnatal life events affect the severity of asthmatic airway inflammation in the adult rat. *J.Immunol.* 2008;180(6):3919-3925
- Kumnok J, Ulrich R, Wewetzer K, Rohn K, Hansmann F, Baumgartner W, Alldinger S. Differential transcription of matrix-metalloproteinase genes in primary mouse astrocytes and microglia infected with Theiler's murine encephalomyelitis virus. *J.Neurovirol.* 2008;14(3):205-217
- Nave H, Mueller G, Siegmund B, Jacobs R, Stroth T, Schueler U, Hopfe M, Behrendt P, Buchenauer T, Pabst R, Brabant G. Resistance of JAK-2 dependent leptin signaling in NK cells-a novel mechanism of NK cell dysfunction in diet-induced obesity. *Endocrinology* 2008;149(7):3370-3378
- Orlando EA, Imbschweiler I, Gerhauser I, Baumgärtner W, Wewetzer K. In vitro characterization and preferential infection by canine distemper virus of glial precursors with Schwann cell characteristics from adult canine brain. *Neuropathol.Appl. Neurobiol.* 2008;34(6):621-637
- Pabst R, Durak D, Roos A, Lührmann A, Tschernig T. TLR2/6 stimulation of the rat lung: effects on lymphocyte subsets, natural killer cells and dendritic cells in different parts of the air-conducting compartments and at different ages. *Immunology* 2009;126(1):132-139
- Pringproa K, Kumnok J, Ulrich R, Baumgärtner W, Wewetzer K. In vitro characterization of a murine oligodendrocyte precursor cell line (BO-1) following spontaneous immortalization. *Int.J.Dev. Neurosci.* 2008;26(3-4):283-291

- Purevdorj E, Zscheppang K, Hoymann HG, Braun A, von Mayersbach D, Brinkhaus MJ, Schmiedl A, Dammann CE. ErbB4 deletion leads to changes in lung function and structure similar to bronchopulmonary dysplasia. *Am.J.Physiol.Lung Cell.Mol. Physiol.* 2008;294(3):L516-22
- Reppe K, Tschernig T, Lührmann A, van Laak V, Grote K, Zemlin MV, Gutbier B, Müller HC, Kursar M, Schütte H, Rosseau S, Pabst R, Suttrop NW, Witzenrath M. Immunostimulation with Macrophage-Activating Lipopeptide-2 Increased Survival in Murine Pneumonia. *Am.J.Respir.Cell Mol.Biol.* 2009;40(4):474-481
- Schade J, Stephan M, Schmiedl A, Wagner L, Niestroj AJ, Demuth HU, Frerker N, Klemann C, Raber KA, Pabst R, von Hörsten S. Regulation of expression and function of dipeptidyl peptidase 4 (DP4), DP8/9, and DP10 in allergic responses of the lung in rats. *J.Histochem.Cytochem.* 2008;56(2):147-155
- Schaumann F, Müller M, Braun A, Luettig B, Peden DB, Hohlfeld JM, Krug N. Endotoxin augments myeloid dendritic cell influx into the airways in patients with allergic asthma. *Am.J.Respir.Crit. Care Med.* 2008;177(12):1307-1313
- Schmiedl A, Lempa T, Hoymann HG, Rittinghausen S, Popa D, Tschernig T, Fehrenbach H, Pabst R, Hoepfer MM, Hohlfeld JM. Elastase-induced lung emphysema in rats is not reduced by hematopoietic growth factors when applied preventively. *Virchows Arch.* 2008;452(6):675-688
- Schmiedl A, Lührmann A, Pabst R, Koslowski R. Increased surfactant protein a and d expression in acute ovalbumin-induced allergic airway inflammation in brown norway rats. *Int.Arch.Allergy Immunol.* 2009;148(2):118-126
- Techangamsuwan S, Imbschweiler I, Kreutzer R, Kreutzer M, Baumgärtner W, Wewetzer K. Similar behaviour and primate-like properties of adult canine Schwann cells and olfactory ensheathing cells in long-term culture. *Brain Res.* 2008;1240:31-38
- Tschernig T, Janardhan KS, Pabst R, Singh B. Lipopolysaccharide induced inflammation in the perivascular space in lungs. *J.Occup.Med.Toxicol.* 2008;3:17
- Tschernig T, Neumann D, Pich A, Dorsch M, Pabst R. Experimental bronchial asthma - the strength of the species rat. *Curr.Drug Targets* 2008;9(6):466-469
- Wunderlich S, Gruh I, Winkler ME, Beier J, Radtke K, Schmiedl A, Groos S, Haverich A, Martin U. Type II pneumocyte-restricted green fluorescent protein expression after lentiviral transduction of lung epithelial cells. *Hum.Gene Ther.* 2008;19(1):39-52
- Zidan M, Pabst R. Unique microanatomy of ileal peyer's patches of the one humped camel (*Camelus dromedarius*) is not age-dependent. *Anat. Rec.(Hoboken)* 2008;291(8):1023-1028

Übersichtsarbeiten

- Pabst R, Russell MW, Brandtzaeg P. Tissue distribution of lymphocytes and plasma cells and the role of the gut. *Trends Immunol.* 2008;29(5):206-8; author reply 209-10

Buchbeiträge, Monografien

- Pabst R. Are animal models of asthma useful? In: Kay AB. [Hrsg.]: *Allergy and allergic diseases: Vol. 1.-2nd.-Chichester u.a.:Wiley-Blackwell, 2008. S.1214-1222*

Abstracts

2008 wurden 11 Abstracts publiziert.

Promotionen

Durak, Deniz (Dr. med.): Lokale Stimulation des Immunsystems durch das Lipopeptid MALP-2: Auswirkungen auf Lymphozytensubpopulationen in verschiedenen Kompartimenten der Rattenlunge im Alters- und Geschlechtervergleich.

Helling, Tanja (Dr. med. vet.): Morphologische und radiologische Darstellung der Lymphgefäße und Bedeutung der manuellen Lymphdrainage im Bereich der Beugesehen des Pferdes.

Jörgens, Grit (Dr. med.): Einfluss von MALP-2 und IFN-gamma auf die Interaktion zwischen Alveolarmakrophagen der Ratte und *M. bovis* BCG in vitro.

Lempa, Tobias (Dr. med.): Stereologische Untersuchungen an der Lewis-Ratte zur Therapie eines Elastase-induzierten Emphysems mit Stammzellfaktoren.

Rahne, Henning (Dr. med.): Charakterisierung des Beginns und Verlaufs von kognitiven Störungen in Tests auf spatiales Lernen an Chorea Huntington transgenen Ratten.

Theil, Julia (Dr. med.): Suppression der Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis durch genetisch oder pharmakologisch induzierte CD26-Defizienz: Charakterisierung beteiligter Mechanismen.

Wörpel, Till (Dr. med.): Protektion vor der Huntingtonschen Erkrankung durch gezielte Umgebungsanreicherung und Motorstimulation im transgenen Rattenmodell.

Wrann, Christiane (Dr. med. vet., PhD): Regula-

tion of C5a-mediated effects on innate immune functions during experimental sepsis .

Wissenschaftspreise

Nave, Heike (Prof. Dr. med.): Ernst-Eickhoff-Preis für Endokrinologie für die Arbeit „Resistance of JAK-2 dependent leptin signaling in NK cells – a novel mechanism of NK cell dysfunction in diet-induced obesity.“

Stipendien

Wrann, Christiane (Dr. med. vet.), PhD: Reises-tipendien von der GlaxoSmithKline-Stiftung und von dem Niedersächsischen Ministerium für Wissenschaft und Kultur für einen Forschungsaufenthalt an der Harvard Medical School.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Nave, Heike (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied von *Annals of Anatomy*.

Tschernig, Thomas (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied von *Annals of Anatomy*.

Institut für Neuroanatomie

■ Direktor: Prof. Dr. Claudia Grothe

Tel.: 0511 / 532-2896 • E-Mail: grothe.claudia@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/neuroanatomie.html

Forschungsprofil

Im Mittelpunkt unseres wissenschaftlichen Interesses steht die physiologische Rolle neurotropher Faktoren während der neuronalen Entwicklung und bei De- und Regenerationsvorgängen im Nervensystem sowie die potentielle Applikation neurotropher Faktoren bei neurodegenerativen Erkrankungen. Besonderes Interesse liegt dabei auf den zellulären und molekularen Interaktionen beim Morbus Parkinson, der Spinalen Muskelatrophie und der peripheren Nervenregeneration. Die verschiedenen Fragestellungen werden in vitro und in vivo unter Verwendung entsprechender Mausmutanten und geeigneter Tiermodelle bearbeitet. Erkenntnisse aus diesen Studien bilden die Grundlage für die Entwicklung alternativer therapeutischer Strategien. Die Effizienz der Applikation gentechnisch modifizierter Zellen evaluieren wir in entsprechenden Rattenmodellen des Morbus Parkinson und nach peripherer Nervenläsion im Hinblick auf die morphologische und funktionelle Integration der transplantierten Stamm-Zellen (Morbus Parkinson) und Schwann-Zellen (periphere Nerven).

Forschungsprojekte

Morphometrische und funktionelle Untersuchungen an Polysialinsäure-Mausmutanten nach peripherer Nervenläsion

Bei der peripheren Nervenentwicklung sind neurotrophe Faktoren involviert, die auch nach Verletzungen am Regenerationsgeschehen beteiligt sein können. Die physiologische Rolle der endogenen Faktoren haben wir in den letzten Jahren an Mausmutanten untersucht. So konnten wir zeigen, dass der basische Fibroblastenwachstumsfaktor (FGF-2) und der FGF Rezeptor (R) 3 das Überleben lädiertes Spinalganglienneurone regulieren und dass FGF-2 am verletzten Nerven die Proliferation von Schwann-Zellen stimuliert und damit den Regenerationsprozess fördert. Außerdem begünstigt FGF-2 das Wiederauswachsen der Axone und reguliert deren Myelinisierung.

Neben Wachstumsfaktoren kommen Zelladhäsionsmolekülen essentielle Funktionen bei der neuronalen Entwicklung und Regeneration zu. Die Polysialinsäure, assoziiert mit dem neuronalen Zelladhäsionsmolekül (N-CAM), kann während der Entwicklung des zentralen Nervensystems das Neuritenwachstum, die Migration und die synaptische Plastizität fördern. Im Gegensatz zum zentralen Nervensystem wird die Polysialinsäure nicht in den myelinisierenden Gliazellen, den Schwann-Zellen des peripheren Nervensystems, synthetisiert. Nach Nervenläsion wird das ungewöhnliche Zuckermolekül jedoch in Schwann-Zellen hochreguliert und fördert durch verstärkte Migration der Schwann-Zellen das Auswachsen der regenerierenden Axone sowie die funktionelle Wiederherstellung. Damit ist die

Polysialinsäure ein interessanter Kandidat für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze zur Behandlung von Nervenläsionen sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem.

Wir konnten nun für das periphere Nervensystem zeigen, dass in der adulten Maus der Regenerationserfolg von der Menge und der zellulären Lokalisation des Moleküls abhängt. Die Synthese der Polysialinsäure erfolgt mittels zweier Enzyme (ST8SialI, ST8SialIV), die unterschiedliche räumliche und zeitliche Expressionsmuster aufweisen. Die Beteiligung der beiden Enzyme an der Hochregulation der Polysialinsäure nach Läsion war bislang unerforscht. Mittels Western Blot konnten wir demonstrieren, dass beide Enzyme für die vermehrte Bildung der Polysialinsäure nach Läsion des Nervus ischiadicus verantwortlich sind. Weiterhin war unbekannt, welche strukturellen Konsequenzen ein verminderter Gehalt an Polysialinsäure für die frühe periphere Nervenregeneration hat. Nach Quetschung des Nervus ischiadicus zeigten Mausmutanten, denen ST8SialI fehlte, signifikant weniger und kleinere regenerierte Axone, ohne das Ausmaß der Remyelinisierung zu beeinflussen. Dagegen fanden sich in Abwesenheit von ST8SialIV verstärktes Neuritenwachstum und verbesserte axonale Reifung unter Regenerationsbedingungen. Eine zellspezifische Induktion der Polysialinsäure in myelinisierenden Schwann-Zellen und in regenerierenden Axonen in Gegenwart der ST8SialIV, aber nicht der ST8SialI, spricht für die Wichtigkeit der zellulären Lokalisation des Moleküls für den Regenerationsprozess (Abb. 1).

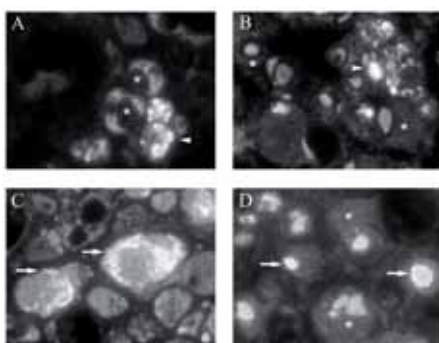


Abb. 1: Zelluläre Lokalisation der Polysialinsäure im Nervus ischiadicus. Eine Woche nach Läsion kommt die Polysialinsäure (Pfeilköpfe) in Wildtypen (nicht gezeigt) und Mausmutanten, denen ST8SialIV fehlt (A, B), nur auf nicht-myelinisierenden Schwann-Zellen (A) und kleinen nicht-myelinisierten Axonen (B) vor. Sternchen symbolisieren myelinisierte Axone (A) bzw. myelinisierende Schwann-Zellen (B, D). Im Gegensatz dazu lässt sich die Polysialinsäure (Pfeile) in Mausmutanten, die kein ST8SialIV mehr exprimieren (C, D), auch auf myelinisierenden Schwann-Zellen (C) sowie auf großkalibrigen Axonen (D) nachweisen. Messbalken entspricht 5µm. (Jungnickel et al., 2008)

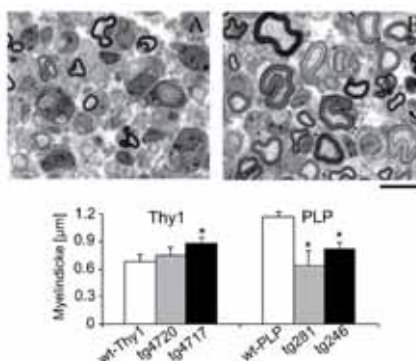


Abb. 2: Semidünnschnitte regenerierter Nerven (A, B). Eine Woche nach Quetschung des Nervus ischiadicus nimmt die Anzahl und Größe myelinisierter Axone in den Mausmutanten, die vermehrt Polysialinsäure in den Neuronen synthetisieren (Thy1), im Vergleich zu den Wildtypen (A) dramatisch zu (B). Gleichzeitig besitzen diese Axone dickere Myelinscheiden (Graphik; Myelindicke [µm]; wt, Wildtyp; für jeden Promoter wurden zwei verschiedene transgene Linien benutzt). Im Gegensatz dazu, nimmt die Anzahl der regenerierten Axone sowie die Größe der Myelinscheiden bei den Mausmutanten, die die Polysialinsäure in den Schwann-Zellen bilden (PLP), deutlich ab (Graphik). Meßbalken entspricht 25 µm.

Auch in transgenen Mäusen, die ST8SialIV entweder in Neuronen (unter einem Thy1-Promoter) oder in Glia-Zellen (unter einem PLP-Promoter) überexprimieren, konnten wir Differenzen in der Anzahl und Größe regenerierter Axone nach Quetschung des Nervus ischiadicus nachweisen (Abb. 2)

Da in früheren Studien gezeigt werden konnte, dass sich die Anwesenheit von Polysialinsäure nicht nur während der Entwicklung, sondern auch nach Läsion negativ auf die Myelinisierung der Axone auswirkt, haben wir die beiden ST8SialV überexprimierenden Mausmutanten im Hinblick auf den Grad der Myelinisierung untersucht. Bei denjenigen Mäusen, die vermehrt die Polysialinsäure in den Schwann-Zellen bilden, konnten wir eine verzögerte Myelinbildung sowohl in der Entwicklung als auch nach Läsion des Nervus ischiadicus nachweisen. Diese scheint sich jedoch nicht negativ auf den funktionellen Regenerationserfolg auszuwirken. Während bei den Mausmutanten, die vermehrt Polysialinsäure in Neuronen bildeten, die Laufleistung auf dem Rotarod im Vergleich zu Wildtypen schlecht blieb, verbesserten sich die Mausmutanten mit erhöhtem Gehalt an Polysialinsäure in den Schwann-Zellen deutlich ohne das selektive Wachstum der Motoneurone in die de-innervierte Muskulatur des Fußes zu beeinflussen. Auch beim Pinch-Test, mit dem sich die Rückkehr der Mechano-sensitivität evaluieren lässt, schnitten die Mausmutanten mit verstärkter Bildung von Polysialinsäure in Neuronen schlechter ab. Somit ist der Regenerationserfolg nicht nur von der Menge, sondern auch von der zellspezifischen Lokalisation der Polysialinsäure abhängig.

In weiterführenden Studien soll geklärt werden, welche Signalkaskaden in den Neuronen bzw. Schwann-Zellen durch die Hochregulation der Polysialinsäure differentiell aktiviert werden.

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.), Jungnickel, Julia (Dr.); Kooperationspartner: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.), Weinhold, Birgit (Dr.); Förderung: DFG-Normalverfahren

Weitere Forschungsprojekte

Etablierung Polysialinsäure-basierter Gerüste als Nervenimplantate – in vitro Evaluierung

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Förderung: DFG-Forschergruppe 548

Etablierung Polysialinsäure-basierter Gerüste als Nervenimplantate – in vivo Evaluierung

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Förderung: DFG-Forschergruppe 548

Molekulare Analyse des FGF-2-Systems während der Entwicklung dopaminerger Neurone

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Ratzka, Andreas; Förderung: DFG Normalverfahren

Zellbasierte Therapie im Rattenmodell des Morbus Parkinson – Morphologische und funktionelle Integration gentechnisch modifizierter neuronaler Stammzellen

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Ratzka, Andreas; Förderung: EU-Graduiertenförderung durch das Marie-Curie-Programm und MWK-Graduiertenförderung durch das ZSN Hannover

Rekonstruktion großer Defektstrecken in peripheren Nerven mittels Kombination von intraoperativer Elektrostimulation und Schwann-Zell-Ersatztherapie im Sinne des „Tissue Engineering“

■ Projektleitung: Haastert, Kirsten (Dr.); Förderung: HiLF

Studie zur Regeneration peripherer Nerven nach Durchtrennung und anschließender chirurgischer End-zu-Seit-Anastomose im Modell der adulten Ratte

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Haastert, Kirsten (Dr.); Kooperationspartner: Samii, Madjid (Prof. Dr. Dr. hc mult.); Förderung: Förderverein International Neuroscience Institute Hannover

Physiologische Rolle des basischen Fibroblastenwachstumsfaktors für die Wiederherstellung sensorischer und motorischer Funktionen nach Verletzung peripherer Nerven

■ Projektleitung: Jungnickel, Julia (Dr.); Grothe, Claudia (Prof. Dr.)

The molecular pathology of the neurodegenerative disease Spinal Muscular Atrophy

■ Projektleitung: Claus, Peter (PD Dr.); Förderung: MWK-Graduiertenförderung durch das ZSN-Hannover

Originalpublikationen

Berski S, van Bergeijk J, Schwarzer D, Stark Y, Kasper C, Scheper T, Grothe C, Gerardy-Schahn R, Kirschning A, Dräger G. Synthesis and Biological Evaluation of a Polysialic Acid-Based Hydrogel as Enzymatically Degradable Scaffold Material for Tissue Engineering. *Biomacromolecules* 2008;9(9):2353-2359

Bruns AF, Grothe C, Claus P. Fibroblast growth factor 2 (FGF-2) is a novel substrate for arginine methylation by PRMT5. *Biol.Chem.* 2009;390(1):59-65

Grothe C, Claus P, Haastert K, Lutwak E, Ron D. Expression and regulation of Sef, a novel signaling inhibitor of receptor tyrosine kinases-mediated signaling in the nervous system. *Acta Histochem.* 2008;110(2):155-162

Haastert K, Ying Z, Grothe C, Gomez-Pinilla F. The effects of FGF-2 gene therapy combined with voluntary exercise on axonal regeneration across peripheral nerve gaps. *Neurosci.Lett.* 2008;443(3):179-183

Haile Y, Berski S, Dräger G, Nobre A, Stummeyer K, Gerardy-Schahn R, Grothe C. The effect of modified polysialic acid based hydrogels on the adhesion and viability of primary neurons and glial cells. *Biomaterials* 2008;29(12):1880-1891

Jungnickel J, Brämer C, Bronzlik P, Lipokatic-Takacs E, Weinhold B, Gerardy-Schahn R, Grothe C. Level and localization of polysialic acid is critical for early peripheral nerve regeneration. *Mol.Cell.Neurosci.* 2008;doi:10.1016/j.mcn.2008.12.003

Knop E, Knop N, Claus P. Local Production of Secretory IgA in the Eye-Associated Lymphoid Tissue (EALT) of the Normal Human Ocular Surface. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* 2008;49(6):2322-2329

Koehler NK, Roebbert M, Dehghani K, Ballmaier M, Claus P, von Hörsten S, Shing M, Odin P, Strehlau J, Heidenreich F. Up-regulation of platelet-derived growth factor by peripheral-blood leukocytes during experimental allergic encephalomyelitis. *J.Neurosci.Res.* 2008;86(2):392-402

Lindner M, Heine S, Haastert K, Garde N, Fokuhl J, Linsmeier F, Grothe C, Baumgärtner W, Stangel M. Sequential myelin protein expression during remyelination reveals fast and efficient repair after central nervous system demyelination. *Neuropathol.Appl.Neurobiol.* 2008;34(1):105-114

Petri S, Krampfl K, Kuhlemann K, Dengler R, Grothe C. Preserved expression of fibroblast growth factor (FGF)-2 and FGF receptor 1 in brain and spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Histochem.Cell Biol.* 2008;10.1007/s00418-008-0549-x

Ratzka A, Kalus I, Moser M, Dierks T, Mundlos S, Vortkamp A. Redundant function of the heparan sulfate 6-O-endosulfatases Sulf1 and Sulf2 during skeletal development. *Dev.Dyn.* 2008;237(2):339-353

Sarlette A, Krampfl K, Grothe C, Neuhoff N, Dengler R, Petri S. Nuclear erythroid 2-related factor 2-antioxidative response element signaling pathway in motor cortex and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.* 2008;67(11):1055-1062

Stark Y, Bruns S, Stahl F, Kasper C, Wesemann M, Grothe C, Scheper T. A study on polysialic acid as a biomaterial for cell culture applications. *J.Biomed.Mater.Res.A.* 2008;85(1):1-13

Thomas T, Timmer M, Cesnulevicius K, Hitti E, Kotlyarov A, Gaestel M. MAPKAP kinase 2-deficiency prevents neurons from cell death by reducing neuroinflammation - relevance in a mouse model of Parkinson's disease. *J.Neurochem.* 2008;105(5):2039-2052

Übersichtsarbeiten

Grothe C, Jungnickel J, Haastert K. Physiological role of basic FGF in peripheral nerve development

and regeneration: potential for reconstruction approaches. *Future Neurology* 2008;3(5):605-612

Abstracts

2008 wurden 17 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Grothe, Claudia (Prof. Dr.): Fachgutachter für Sonderforschungsbereich und Wellcome Trust; Gutachter für Stiftung Sibylle Assmus; Gutachter für The Wellcome Trust; Gutachter für D. Swarovski-Förderungsfonds; Gutachter für ResearchIntoAgeing.

Claus, Peter (PD Dr.): Gutachter für Jubiläumsfonds der Österreichischen Nationalbank.

Institut für Zellbiologie im Zentrum Anatomie

■ Direktor: Prof. Dr. Ernst Ungewickell

Tel.: 0511 / 532-6744 • E-Mail: ungewickell.ernst@mh-hannover.de • www99.mh-hannover.de/institute/zellbiologie/

Forschungsprofil

Intrazelluläre Transportvorgänge

Gerichtete Transportvorgänge zwischen intrazellulären Kompartimenten in eukaryotischen Zellen dienen nicht nur dem Erhalt und der Erneuerung dieser Kompartimente, sondern sie sind auch verantwortlich für die Sekretion (Exozytose) von z. B. Signal- und Nährstoffen, Komponenten der extrazellulären Matrix und der Immunabwehr. Auch an der Aufnahme (Endozytose) von Molekülen (Nährstoffe und Signalmoleküle) und Partikeln (z. B. Bakterien und Zelltrümmer) durch Zellen und deren Prozessierung sind intrazelluläre Transportprozesse essentiell. Zahlreiche Human-pathogene Bakterien und Viren nutzen bzw. manipulieren diesen Transport, um sich in Zellen zu vermehren und einer effektiven Immunüberwachung des Organismus zu entgehen.

Im Mittelpunkt des Forschungsinteresses der Abteilung steht der molekulare Mechanismus Clathrin-abhängiger Transportprozesse. Weitere wichtige Themen sind:

- 1) Untersuchungen von Transportprozessen bei der Antigenprozessierung;
- 2) Aufklärung der Funktion von Clathrin und Adaptoren bei der Phagozytose;
- 3) zellbiologische Charakterisierung erblich bedingter Neutropenien;
- 4) Untersuchungen zur Funktion von Amphiphysinen in den Epithelzellen des proximalen Tubulus der Niere.

Zur Bearbeitung unserer Fragestellungen werden biochemische, molekularbiologische sowie moderne fluoreszenzmikroskopische und elektronenmikroskopische Methoden eingesetzt.

Forschungsprojekte

Membrandomänen bei Endozytose von MHC-Molekülen

MHC-Moleküle spielen eine Schlüsselrolle bei der Auslösung einer adaptiven Immunantwort. Ihre Funktion besteht darin, spezifischen T-Zellen Bruchstücke von Antigenen auf der Zelloberfläche zu präsentieren. Die dazu erforderliche Prozessierung von Antigenen und die Beladung von neu-synthetisierten MHC Molekülen findet intrazellulär statt. MHC I-Moleküle werden überwiegend im Endoplasmatischen Retikulum mit Peptiden zytosolischen Ursprungs beladen. Im Gegensatz dazu assoziieren MHC II-Moleküle in Lysosomen mit Peptiden aus vorwiegend exogenen Quellen.

Neben diesen bereits gut erforschten Wegen existieren in verschiedenen Zelltypen alternative Beladungswege: MHC I-Moleküle können von der Zelloberfläche in noch nicht genau definierte en-

dozytische Kompartimente gelangen und dort in einer Austauschreaktion mit Peptiden exogenen Ursprungs beladen werden. Dies ist einer der Mechanismen, die bei dendritischen Zellen zur sogenannten „Cross-Presentation“ führen, einem Vorgang, der für die Aktivierung von naiven zytotoxischen T-Zellen notwendig ist. Auch MHC II-Moleküle können von der Zelloberfläche in Endosomen transportiert werden und dort in einer Austauschreaktion mit sehr langen Peptiden assoziieren. Dieser Prozess ist bei der Präsentation von proteasesensitiven Antigenen wie z.B. von viralen Hämagglutinin wichtig.

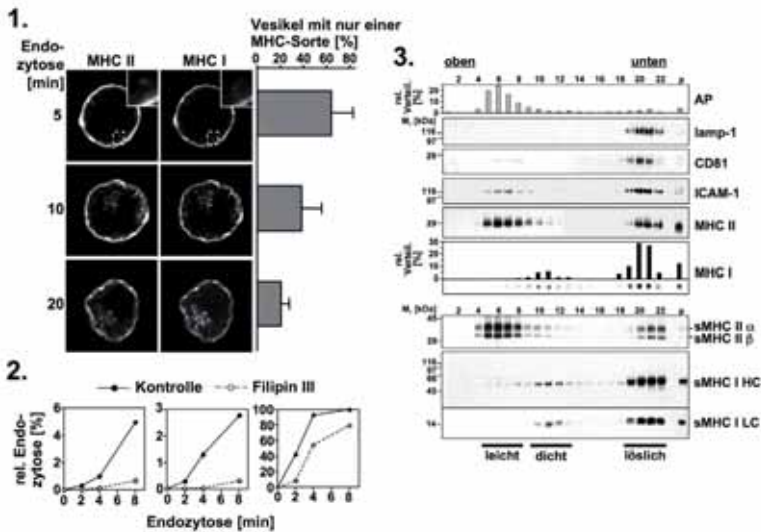


Abb. 1: Internalisierung von MHC I und MHC II über unterschiedliche endozytische Vesikel in Maus B-Lymphomzellen. MHC Moleküle auf der Zelloberfläche wurden mit monoklonalen Antikörpern markiert und für 5-20 min endozytiert. Detektion nach Fixierung und Permeabilisierung über fluoreszenzmarkierte Sekundärantikörper, Analyse durch konfokale Lasermikroskopie. MHC I und MHC II werden getrennt endozytiert (5 min. Zeitpunkt, Vergrößerungen), konvergieren aber später in Transferrinrezeptor-enthaltenden perinukleären Endosomen. Der Anteil von Vesikeln mit nur einer MHC-Sorte nimmt parallel dazu ab (statistische Analyse, links). **Abb. 2:** Cholesterin-abhängige Endozytose von MHC-Molekülen. Die Endozytose von MHC-Molekülen und Transferrinrezeptor wurde mit einem reversiblen Biotinylierungsverfahren quantitativ bestimmt. Filipin III inhibiert die Endozytose von MHC-Molekülen stark, zeigt aber nur wenig Einfluss auf die Clathrin-abhängige Internalisierung von Transferrinrezeptor. **Abb. 3:** Trennung MHC I- und MHC II-enthaltender, detergentresistenter Membranen (DRMs) in Flotationsgradienten. MHC II Moleküle flotieren zusammen mit den „lipid raft“ Komponenten GM1 (nicht gezeigt) und AP (ein GPI-verankertes Plasmamembranprotein) in leichten DRMs. MHC I Moleküle flotieren davon getrennt in dichten DRMs.

Da nur wenig über die Endozytose von MHC Molekülen und deren Sortierung in endozytischen Kompartimenten bekannt ist, haben wir diesen Vorgang an B-Lymphozyten genauer untersucht. Wir konnten zeigen, dass MHC I und MHC II auf unterschiedlichen Wegen zu einer perinukleäre Endosomenpopulation transportiert werden (Abb. 1). Dabei benutzt MHC II den gleichen Clathrin-unabhängigen Transportweg wie Cholera toxin. Charakteristisch für dessen Aufnahme sind langgestreckte, tubuläre Transportintermediate, die sich auch für MHC II nachweisen ließen. Wir konnten weiterhin zeigen, dass die Endozytose von MHC I und MHC II im Vergleich zum Transferrinrezeptor sehr stark von dem Cholesterin-komplexierenden Macrolid Filipin III inhibiert wird (Abb. 2). Dies weist auf eine mögliche Beteiligung von Cholesterin- und Sphingolipid-reichen Membrandomänen („lipid rafts“)

an der Endozytose von MHC Molekülen hin. Co-Lokalisationsanalysen mit „lipid raft“-Komponenten bestätigten diese Vermutung für MHC II, nicht aber für MHC I. Möglicherweise assoziiert MHC I mit einem noch unbekanntem Typ von Cholesterin-reicher Membrandomäne. Membrandomänen-assoziierte Moleküle lassen sich häufig in einer sogenannten Detergenz-resistenten Membranfraktion isolieren. Es gelang uns, ein Verfahren zu entwickeln, mit dem sich verschiedene Arten von Detergenz-resistenten Membranen (DRMs) aus B-Lymphozyten gewinnen lassen. Damit konnten wir zeigen, dass MHC I und MHC II mit DRMs assoziiert sind, die sich in ihrer Lipid- und Proteinzusammensetzung und in ihrer Ultrastruktur deutlich voneinander unterscheiden (Abb. 3, und weitere, nicht gezeigte Daten aus Knorr et al., J. Cell Sci., im Druck). Die Stabilität beider MHC-enthaltender DRMs erwies sich als stark Cholesterin-abhängig. Diese Analogie zur Endozytose legt nahe, dass tatsächlich Membrandomänen eine entscheidende Rolle bei der Endozytose von MHC I und MHC II spielen. Möglicherweise beeinflusst die unterschiedliche Membrandomänenassoziation auch den weiteren intrazellulären Transport der internalisierten MHC Proteine. Unsere Arbeiten liefern die Grundlage für eine molekulare Analyse der Membrandomänenassoziation von MHC-Proteinen und damit eine Möglichkeit zur gezielten Interferenz mit alternativen Antigenpräsentationswegen.

■ Projektleitung: Knorr, Ruth (Dr. rer. nat.); Karacsonyi, Claudia (Dr. rer. nat.); Lindner, Robert (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Funktion der Clathrin-Adaptoren in der Phagozytose

■ Projektleitung: Bauerfeind, Rudolf (Dr. rer. nat.), Ungewickell, Ernst (Prof. Dr. rer. nat.) unter Beteiligung von Fett, Matthias; Förderung: MHH (StrucMed Programm)

Membrandeformation durch Proteine mit BAR-Domänen

■ Projektleitung: Bauerfeind, Rudolf (Dr. rer. nat.)

Sekundäre Membranhülle von Herpes-Simplex-Virus – Rolle der Autophagie sowie Funktion der Mikrotubuli

■ Projektleitung: Bauerfeind, Rudolf (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.) Institut für Virologie; Förderung: DFG

Ballonisierung des endoplasmatischen Retikulums in Myoblasten bei Familien mit erblich bedingter Störung der Glykosidierung neu synthetisierter Proteine stört die weitere Differenzierung zu Neutrophilen Granulozyten

■ Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr. med.); Kooperationspartner: Boztug, Kaan (Dr. med.), Klein, Christoph (Prof. Dr. med.) Klinik für Kinderheilkunde, Päd. Hämatologie und Onkologie; Förderung: DFG, BMBF

Ultrastruktureller Nachweis der PiiY1-abhängigen Sekretion sekundärer Metabolite bei Pseudomonas aeruginosa

■ Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr. med.); Kooperationspartner: Bohn, Tammy (Dr. rer. nat.), Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. rer. nat. Dr. med.) Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie der MHH, Klinische Forschergruppe: Molekulare Pathologie der Mukoviszidose; Förderung: DFG, EU

Modulierung der Gewebereaktionen von Implantaten mit unterschiedlichen Beschichtungen in Maus und Kaninchen

■ Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr. med.), Vogt, Julia und Hlozaneck, Iwe; Kooperationspartner: Lenarz, Thomas (Prof. Dr. med.), Stieve, Martin (Dr. med.) Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde), Behrens, Peter (Prof. Dr. rer. nat.) Institut für Anorganische Chemie der Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG

Ultrastruktur von Tumorgefäßen nach Argyrin-Gabe in vivo

■ Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr. med.); Kooperationspartner: Malek, Nisar P. (Prof. Dr. med.) Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Förderung: Land Niedersachsen

Nachweis der Umbauvorgänge im Sehnen transplantat des vorderen Kreuzbandes im noch nicht ausgewachsenen Schaf

■ Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr. med.); Kooperationspartner: Meller, Rupert (Dr.med.) Klinik für Unfallchirurgie; Förderung: MHH

Amphiphysin 2 (Bin1): Die Bedeutung des Proteins für Entwicklung und Funktion der Niere

■ Projektleitung: Groos, Stephanie (Dr. med.), Wittrock, Inga, Bargsten, Anna, Dannhauser, Philip, Ungewickell, Ernst (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: MHH (StrucMed-Programm)

Das MedicalSchoolbook „Zellbiologie“: Entwicklung eines e-Learning Moduls zur Begleitung des curricularen Unterrichts

■ Projektleitung: Groos, Stephanie (Dr. med.); Kooperationspartner: Behrends, Marianne (Dr. rer. biol. hum.), Kupka, Thomas (Dr. rer. biol. hum.) Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik; Förderung: MHH

Einfluss der Überexpression von FGF-2 auf die periphere Nervenregeneration am Modell des N. ischiadicus der Maus

■ Projektleitung: Konitzer, Jens; Kooperationspartner: Jungnickel, Julia (Dr. rer. nat.), Grothe, Claudia (Prof. Dr. rer. nat.) Institut für Neuroanatomie

Modulation der Membrandomänenassoziation und Endozytose von MHC I in Fibroblasten durch Oligomerisierung

■ Projektleitung: Lindner, Robert (Dr. rer. nat.), Linnemann, Anna; Förderung: MHH (StrucMed Programm)

Interaktion von B-Zellrezeptoren und MHC II-invariante Kette-Komplexen

■ Projektleitung: Lindner, Robert (Dr. rer. nat.), Hauser, Julian; Förderung: MHH (StrucMed Programm)

Strukturelle Veränderungen des Kerns in verschiedenen Zelllinien nach Behandlung mit Natriumbutyrat als Inhibitor der Histon-Deacetylase

■ Projektleitung: Luciano, Liliana (Prof. Dr.), Groos, Stephanie (Dr. med.)

Funktion der Clathrin leichten Ketten in vivo und in vitro

■ Projektleitung: Ungewickell, Ernst (Prof. Dr. rer. nat.), Dannhauser, Philip; Förderung: DFG

Dynamik von endozytischen Proteinen in lebenden Zellen

■ Projektleitung: Ungewickell, Ernst (Prof. Dr. rer. nat.), Dannhauser, Philip; Förderung: DFG

Funktion von Clathrin in der mitotischen Spindel

■ Projektleitung: Ungewickell, Ernst (Prof. Dr. rer. nat.), Golla, Agnes; Förderung: DFG

Subzelluläre Lokalisierung der Clathrin 2 Isoform (CHC22) in HeLa Zellen sowie Funktion der Clathrin 2 Isoform (CHC22) bei der Phagozytose

■ Projektleitung: Ungewickell, Ernst (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Brodsky, Frances (Prof. Dr. phil.) University of California San Francisco, USA

Elektronenmikroskopische Untersuchung einer AAA-ATPase in einem neuen Archaeal-Virus

■ Projektleitung: Ungewickell, Ernst (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Garrett, Roger (Prof. Dr.) Danish Archaea Centre and Centre for Comparative Genomics, Department of Biology, Copenhagen University

Originalpublikationen

Allmeling C, Jokuszies A, Reimers K, Kall S, Choi CY, Brandes G, Kasper C, Scheper T, Guggenheim M, Vogt PM. Spider silk fibres in artificial nerve constructs promote peripheral nerve regeneration. *Cell Prolif.* 2008;41(3):408-420

Nickeleit I, Zender S, Sasse F, Geffers R, Brandes G, Sörensen I, Steinmetz H, Kubicka S, Carlomagno T, Menche D, Gütgemann I, Buer J, Gossler A, Manns MP, Kalesse M, Frank R, Malek NP. Argyrin

a reveals a critical role for the tumor suppressor protein p27(kip1) in mediating antitumor activities in response to proteasome inhibition. *Cancer.Cell.* 2008;14(1):23-35

Reale E, Groos S, Eckardt U, Eckardt C, Luciano L. New Components of ‚Basal Laminar Deposits‘ in Age-Related Macular Degeneration. *Cells Tissues Organs* 2008;10.1159/000187632

Vogt JC, Brandes G, Krüger I, Behrens P, Nolte I,

Lenarz T, Stieve M. A comparison of different nanostructured biomaterials in subcutaneous tissue. *J.Mater.Sci.Mater.Med.* 2008;19(7):2629-2636

Winkler ME, Mauritz C, Groos S, Kispert A, Menke S, Hoffmann A, Gruh I, Schwanke K, Haverich A, Martin U. Serum-Free Differentiation of Murine Embryonic Stem Cells into Alveolar Type II Epithelial Cells. *Cloning Stem Cells* 2008;10(1):49-64AC

Wunderlich S, Gruh I, Winkler ME, Beier J, Radtke K, Schmiedl A, Groos S, Haverich A, Martin U. Type II pneumocyte-restricted green fluorescent protein expression after lentiviral transduction of lung epithelial cells. *Hum.Gene Ther.* 2008;19(1):39-52

Abstracts

2008 wurden 12 Abstracts publiziert.

Diplome

Hoffmann, Markus: Charakterisierung fluorochromierter endozytischer Adaptoren durch Mikroinjektion in lebende Zellen.

Wissenschaftspreise

Brandes, Gudrun (Dr. med.): Nanostrukturiertes Bioverit® II als Gehörknöchelchenimplantat - Einsatz im Mausmodell.

Institut für Molekular- und Zellphysiologie

■ **Direktor: Prof. Dr. Bernhard Brenner**

Tel.: 0511 / 532-6396 • E-Mail: brenner.bernhard@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/molzell.html

Forschungsprofil

Das wissenschaftliche Hauptinteresse der Abteilung gilt den molekularen Funktionsprinzipien, die es den verschiedenen Motorproteinen erlaubt, unter Hydrolyse von ATP Kräfte und Bewegungen zu erzeugen. Mit diesen Kräften und Bewegungen sind Motorproteine praktisch für alle Formen von Bewegungen in der belebten Welt verantwortlich, z.B. verschiedenen Formen der Fortbewegung, Formänderungen von Zellen oder intrazellulären Transportprozessen. Entsprechend ihrer vielfältigen Funktionen haben sich drei große Familien von Motorproteinen entwickelt, die Myosine, die mit Aktinfilamenten interagieren, sowie die Kinesine und Dyneine, die Kräfte und Bewegungen im Zusammenspiel mit Mikrotubuli erzeugen. Motorproteine agieren entweder als individuelle Moleküle, wie z.B. bei intrazellulären Transportprozessen, oder sie sind in komplexen Strukturen wie Myofibrillen oder Flagellen organisiert.

Die Bedeutung der Motorproteine ist besonders an einer Vielzahl von Erkrankungen zu erkennen, die auf Mutationen in Motorproteinen oder auf Veränderungen modulierender Proteine zurückzuführen sind. Familiäre Hypertrophische Kardiomyopathie, Tumorentstehung, degenerative Erkrankungen der Motoneurone oder die Alzheimer-Demenz sind Beispiele solcher Erkrankungen.

Ziel unserer Forschungsprojekte ist einerseits zur Aufklärung der molekularen Funktionsprinzipien der Motorproteine beizutragen. Zum anderen wollen wir aufklären, wie Mutationen in Motorproteinen, z.B. in der Motordomäne des kardialen Myosins, über veränderte Funktion zu o.g. Krankheitsbildern, z.B. der familiären hypertrophischen Kardiomyopathie führen können. Darüber hinaus geben die primären funktionellen Auswirkungen solcher Mutationen Hinweise auf die funktionelle Bedeutung einzelner Strukturelemente der Motorproteine. Durch gezielte Veränderung dieser Strukturelemente und Expression der Konstrukte in geeigneten nicht-muskulären Systemen, z.B. *E. coli*, *Dictyostelium discoideum* oder Insektenzellen, kann die funktionelle Relevanz der einzelnen Strukturelemente systematisch aufgeklärt werden. Andererseits können aus den primären funktionellen Auswirkungen angeborener Mutationen Ansatzpunkte für korrigierende pharmakologische Beeinflussung der primären Funktionsstörungen und des resultierenden Krankheitsbildes identifiziert werden.

Die genannten Ziele erfordern ein breites Spektrum experimenteller Ansätze, angefangen bei vereinfachten zellulären Systemen wie Muskelfasern oder isolierte Herzmuskelzellen, deren Membranen durch Behandlung mit Detergenzien entfernt wurden, um direkten Zugang zu den kontraktilen Proteinen zu erreichen. Daneben kommen Untersuchungen an *in vitro* Assays zum Einsatz, die aus isolierten Proteinen rekonstituiert werden. Damit können auch nichtmuskuläre Myosine, Kinesine und Dyneine sowie in diese Proteine gezielt eingeführte Veränderungen nach Expression und Aufreinigung funktionell charakterisiert werden. Darüber hinaus können wir in solchen *in vitro* Assays auch am

individuellen Einzelmolekül Kräfte und Schrittdistanzen messen und über Fluoreszenzsignale mit der Bindung bzw. Abdissoziation einzelner Substrat- und Produkt-Moleküle korrelieren.

Zum 1. April 2008 wurde mit Eintritt von Herrn Prof. G. Gros in den Ruhestand die Abteilung Vegetative Physiologie geschlossen. Noch laufende, DFG-finanzierte Drittmittelprojekte werden unter Leitung von Herrn Gros in der Abteilung Molekular- und Zellphysiologie zu Ende geführt und sind unter ‚Bereich Vegetative Physiologie‘ zusammengefasst.

Im Dezember 2008 hat Frau Prof. T. Kraft die W2-Schwerpunktprofessur „Physiologie“ in der Molekular- und Zellphysiologie übernommen.

Forschungsprojekte

Impact of tau protein on the function of the microtubule-based motor protein kinesin

ATP-driven molecular motors like myosin, dynein or kinesin generate motile forces of and within cells by interaction with cytoskeletal systems, either actin filaments or microtubules. For example, members of the microtubule-based kinesin super-family are motor proteins which are essential for many cellular processes like intracellular vesicle and organelle transport, chromosome motility, or assembly and function of the spindle. To fulfill their biological functions, kinesin molecules convert the chemical energy derived from ATP hydrolysis into unidirectional displacement along microtubules. In contrast to skeletal muscle myosin, conventional kinesin is a processive motor protein, i.e., it takes hundreds of 8 nm steps, the distance between two alpha/beta subunits of tubulin, before dissociating from its

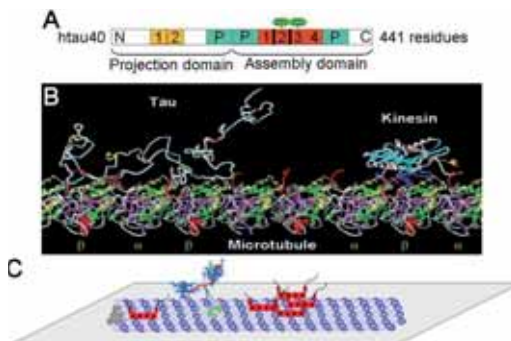


Fig. 1: (A) Bar diagram of the longest tau protein isoforms in the CNS, htau40. The two inserts in the N-terminal projection domain are shown in yellow, and the four repeats of the microtubule binding assembly domain are depicted in red. The flanking proline-rich domains are labeled with "P" (light blue). (B) Illustration of tau protein, modeled as a random chain, and the motor domain of kinesin-1 bound to a protofilament of a microtubule. Tau is natively unfolded and details of its structure are unknown (Mandelkow et al., 2007). (C) Illustration of a single molecule motility assay with an individual eGFP labeled kinesin molecule (blue crystal structure) moving on an immobilized microtubule (blue filament) in the presence of rhodamine labeled tau molecules (red).

microtubule track. The ability of kinesin to travel long distances along microtubules without dissociating from its track is essential for its biological function as a motor for long-haul intracellular transport.

In cells kinesin molecules have to travel along microtubules which are abundantly decorated with microtubule associated proteins (MAPs) such as tau protein and others. MAPs bind to and organize microtubules and affect their stability. They can prevent or promote microtubule depolymerization, induce microtubule bundling or crosslink them to the actin network. In many neurodegenerative

diseases such as Alzheimer’s disease (AD) or frontotemporal dementia and Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP17) tau protein is elevated, mislocalized and forms pathological aggregates, indicating the severe cellular consequences of tau misregulation. Since the tau binding site on the microtubule lattice overlaps with that for other proteins, e.g. the molecular motor kinesin, tau could also influence processes like axonal transport.

To directly investigate the impact of tau protein on microtubule-based motility, we use a single molecule fluorescence approach showing both tau and tau aggregates on microtubules and movement of microtubule-based kinesin motors at the same time (Figure 1 C). We visualize individual fluorescently labeled kinesin and tau molecules by Total Internal Reflection Fluorescence microscopy (TIRFM) and measure average velocity, run length, and attachment frequency of kinesin molecules in the presence of tau protein. As shown in Figure 2 A the average velocity of single kinesin molecules does not change with increasing tau concentration, whereas both run length and attachment frequency decrease (Figure 2 B and C, respectively).

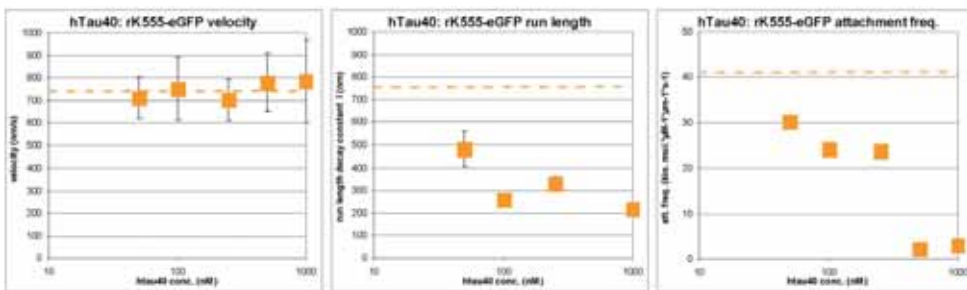


Fig. 2: (A) Average velocity, (B) run length decay constants, and (C) attachment frequency of fluorescently labeled kinesin molecules on immobilized microtubules as a function of tau protein concentration. Values measured in the absence of tau protein are indicated by horizontal dashed lines. Error bars represent standard deviation.

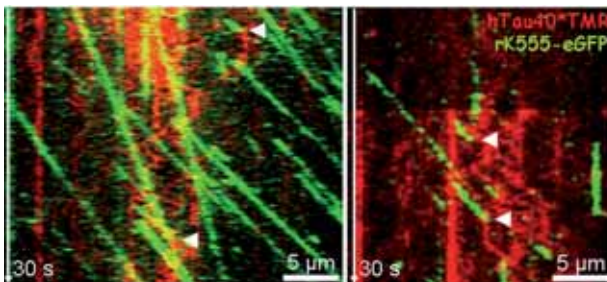


Fig. 3: 30 seconds kymographs of individual eGFP labeled kinesin molecules (green traces) moving on immobilized Cy5-labeled microtubules (not shown) in the presence of 1 mM ATP. Rhodamine labeled tau molecules were detected simultaneously (red traces). White arrow heads indicate detachment of kinesin molecules from the microtubule upon colocalization with tau protein.

In our experiments, we observed that tau was not stationary on microtubules but performed a diffusive walk on the microtubule lattice. Tau molecules can form aggregates temporarily, but can also dissociate and re-aggregate. Therefore, it is necessary to detect tau and kinesin molecules simultaneously because tau molecules are not stationary on microtubules, thus changing the position where they could act as road blocks for kinesin molecules. Movement of individual molecules can

be displayed in a so-called kymograph. In a kymograph, the positions of molecules along a line, e.g. a microtubule (horizontal axis in the kymograph) are plotted as a function of time (vertical axis). Immobile molecules appear as vertical lines while moving molecules deviate either to the left or right. Figures 3 A and B show two examples of 30 seconds kymographs of individual eGFP labeled kinesin molecules (green traces) moving on immobilized Cy5 labeled microtubules (not shown) in the presence of 1 mM ATP. Rhodamine labeled tau molecules were detected simultaneously (red traces). Most of the tau molecules were mobile on the microtubule. Kinesin molecules moved with an average velocity of ~730 nm/s.

With the described single molecule fluorescence approach using TIRF microscopy we will directly investigate the impact of different developmentally expressed tau isoforms and pathologically occurring tau mutants on microtubule-based kinesin motility.

■ Projektleitung: Scholz, Tim (Dr. rer. nat.); Mitarbeiter: Hinrichs M, Uta P; Kooperationspartner: Mandelkow, EM (Prof. Dr.), MPI-ASMB, Hamburg, Mandelkow, E (Dr. rer.nat), MPI-ASMB, Hamburg; Förderung: DFG-Forschergruppe ‚Molecular Mechanisms of Cell Motility‘

Weitere Forschungsprojekte

Funktionelle und strukturelle Charakterisierung neuentdeckter Zwischenzustände der Myosinkopfdomäne (Querbrücke). Mechanische, kinetische, röntgenstruktur-analytische und elektronenmikroskopische Untersuchungen

■ Projektleitung: Brenner, B., Kraft, T.; Mitarbeiter: Hodgkinson JL, Radocaj A, Lingk A, Piep B; Förderung: DFG; HASYLAB, Deutsches Elektronensynchrotron, Hamburg

Strukturumlagerungen in der Myosinkopfdomäne bei aktiver Kraftentwicklung und Verkürzung. Zeitaufgelöste 2D-Röntgenstrukturanalyse an isolierten Muskelfasern mittels Synchrotronstrahlung

■ Projektleitung: Kraft, T., Brenner, B.; Mitarbeiter: Radocaj A; Förderung: DFG

Wirkungsmechanismen kleinmolekularer Hemmstoffe auf aktive Kräfte, Querbrückenstruktur und Querbrückenkinetik

■ Projektleitung: Brenner, B.; Kooperationspartner: Manstein, D. Institut für Biophysikalische Chemie, MHH

Charakterisierung prozessiver Myosine mittels TIRF-Mikroskopie und Laserfalle

■ Projektleitung: Brenner, B.; Mitarbeiter: Steffen, W., Schweda, A., Amrute, M., Uta, P.; Kooperationspartner: Manstein, D., Tsiavaliaris, G., Abt. Biophysikalische Chemie, MHH; Förderung: DFG-Forschergruppe ‚Molecular Mechanisms of Cell Motility‘

Molekulare Grundlage der Funktionsweise von Myosin 2

■ Projektleitung: Steffen, W.; Kooperationspartner: Brenner, B., MHH, Manstein, D., MHH, Chantler, P. Royal Veterinary School, London, UK

Charakterisierung der Motormechanik einzelner Dyneinmoleküle mit Hilfe der optischen Falle

■ Projektleitung: Steffen, W.; Mitarbeiter: Walter, W.J., Lewark, S.; Kooperationspartner: Koonce M, Wadsworth Center, Albany, NY, USA; Förderung: DFG

3D Rekonstruktion des Nadelkomplexes von *S. flexneri*

■ Projektleitung: Hodgkinson, J.L.; Kooperationspartner: Blocker AJ, Sir William Dunn School of Pathology, Univ. of Oxford, UK

Alternative mechanochemische Reaktionszyklen prozessiver Kinesine

■ Projektleitung: Scholz, T., Mitarbeiter: Hinrichs, M., Uta, P.; Kooperationspartner: Johnson, K., Univ. Texas, Austin, Texas, USA; Brenner, B., MHH; Manstein, D., Abt. Biophysikalische Chemie, MHH; Mandelkow, E., MPI-ASMB, Hamburg; Förderung: DFG-Forschergruppe ‚Molecular Mechanisms of Cell Motility‘

Mechanische Charakterisierung einzelner Myosin- und Kinesinmoleküle mit dem Photonischen Kraftmikroskop

■ Projektleitung: Scholz, T.; Kooperationspartner: Brenner, B., MHH; Hörber, H., University of Bristol, UK; Mandelkow, E., MPI-ASMB, Hamburg

Klasse 1 Myosine als Regulatoren von Mikrotubulidynamik und Kinesinfunktion

■ Projektleitung: Scholz, T.; Mitarbeiter: Uta, P.; Kooperationspartner: Rump, A., Tsiavaliaris, G., Biophysikalische Chemie, MHH; Förderung: Förderung: DFG-Forschergruppe ‚Molecular Mechanisms of Cell Motility‘

Charakterisierung der funktionellen Auswirkungen von HCM-assoziierten Mutationen in der Myosin-Kopfdomäne. Biomechanische Untersuchungen an Muskelfasern aus *M. soleus*-Biopsien von HCM-Patienten.

■ Projektleitung: Kraft, T.; Mitarbeiter: Matinmehr, F., Piep, B., Kirschner, S., Seebohm, B., Vujevic, D.; Kooperationspartner: Navarro-Lopez, F., Hospital Clinic, Barcelona, Spanien; Öczelik, C., Charité, Berlin; McKenna, W., The Heart Hospital, University College London, UK; Förderung: DFG, EU

Funktionelle Auswirkung von HCM-assoziierten Myosinmutationen charakterisiert an einzelnen, permeabilisierten Kardiomyozyten aus explantiertem Myokard transplantierter HCM-Patienten

■ Projektleitung: Kraft, T.; Mitarbeiter: Piep, B., Beier, T., Lingk, A.; Kooperationspartner: Navarro-Lopez, F., Hospital Clinic, Barcelona, E; Stienen, G., Freie Universität Amsterdam, NL; Förderung: Braukmann-Wittenberg-Herz-Stiftung, EU

Quantifizierung des Anteils an mutierter kardialer Myosin-Isoform auf mRNA und Protein-Ebene in mykardialem Gewebe und Soleusbiopsien von HCM-Patienten

■ Projektleitung: Kraft, T.; Mitarbeiter: Tripathi, S., Becker, E.; Kooperationspartner: Pich, A., Institut f. Toxikologie, MHH; Förderung: DFG

Die Auswirkungen der HCM-assoziierten W4R Mutation im Muscle Lim Protein (MLP) auf die Funktion von Skelettmuskelfasern untersucht an Muskelfasern aus einem W4R-knock-in Mausmodell.

■ Projektleitung: Kraft, T.; Mitarbeiter: Stehle, I., Geers-Knör, C., Piep, B., Lingk, A.; Kooperationspartner: Knöll, R, Herzzentrum, Georg - August Universität Göttingen

Auswirkung von Phosphatanreicherung auf Kraftentwicklung und Querbrückenkinetik einzelner, permeabilisierten Kardiomyozyten der Ratte

■ Projektleitung: Kraft, T.; Mitarbeiter: Schmell, S., Piep, B., Beier, T., Lingk, A.; Förderung: Braukmann-Wittenberg-Herz-Stiftung, EU

Untersuchungen zur Kontraktilität einzelner, intakter Kardiomyozyten aus Primärkultur

■ Projektleitung: Kraft, T.; Mitarbeiter: Schmell, S., Piep, B., Beier, T., Lingk, A.; Kooperationspartner: Niederbichler, A., Klinik f. Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, MHH; Förderung: Braukmann-Wittenberg-Herz-Stiftung, EU

Mechanismen der metabolischen Anpassung bei der Weiß-Rot-Transformation des Skelettmuskels.

■ Projektleitung: Meißner, J., Gros, G.; Förderung: DFG

Intrazelluläre Signalwege der Glucosewirkung bei der Weiß-Rot-Transformation des Skelettmuskels.

■ Projektleitung: Hanke, N., Gros, G.; Förderung: DFG

CO₂-Permeabilität biologischer Membranen: Untersuchungen zu einer neuartigen Messmethode und zu den Mechanismen der Gaspermeation durch Membranproteine, die als Gaskanäle fungieren.

■ Projektleitung: Endeward, V., Gros, G.; Mitarbeiter: Al-Samir, S.; Förderung: DFG

Subzelluläre Lokalisation und funktionelle Rolle der membrangebundenen Carboanhydrasen des Skelettmuskels

■ Projektleitung: Wetzels, P.; Mitarbeiter: Hallerdei, J., Gros, G.; Förderung: DFG

Originalpublikationen

Antognozzi M, Ulcinas A, Picco L, Simpson SH, Heard PJ, Szczelkun MD, Brenner B, Miles MJ. A new detection system for extremely small vertically mounted cantilevers. *Nanotechnology* 2008;19(38)

Endeward V, Cartron JP, Ripoché P, Gros G. RhAG protein of the Rhesus complex is a CO₂ channel in the human red cell membrane. *FASEB J.* 2008;22(1):64-73

Endeward V, Gros G. Extra- and intracellular unstirred layer effects in measurements of CO₂ diffusion across membranes- a novel approach applied to the mass spectrometric 18O technique for red blood cells. *J.Physiol.* 2009;10.1113/jphysiol.2008.165027

Hanke N, Meissner JD, Scheibe RJ, Endeward V, Gros G, Kubis HP. Metabolic transformation of rabbit skeletal muscle cells in primary culture in response to low glucose. *Biochim.Biophys.Acta - Mol Cel Res* 2008;1783(5):813-825

Lewalle A, Steffen W, Stevenson O, Ouyang Z, Sleep J. Single-molecule measurement of the stiffness of the rigor myosin head. *Biophys.J.* 2008;94(6):2160-2169

Moll W, Gros G. Combined glycolytic production of lactate(-) and ATP(4-) derived protons (= dissociated lactic acid) is the only cause of metabolic acidosis of exercise - a note on the OH(-) absorbing function of lactate (1-) production. *J.Appl.Physiol.* 2008;105(1):365

Scheibe RJ, Mundhenk K, Becker T, Hallerdei J, Waheed A, Shah GN, Sly WS, Gros G, Wetzel P. Carbonic anhydrases IV and IX: subcellular localization and functional role in mouse skeletal muscle. *Am.J.Physiol. Cell.Physiol.* 2008;294(2):C402-12

Abstracts

2008 wurden 13 Abstracts publiziert.

Promotionen

Radocaj, Ante (Dr. rer. nat.): Structural states associated with the power stroke of myosin heads in muscle: a 2D-X-ray diffraction study.

Dunda, Sebastian (Dr. med.): Familiäre Hypertrophe Kardiomyopathie. Funktionelle Auswirkungen von Punktmutationen in der schweren Kette des Myosins auf die Kalzium-Empfindlichkeit von Einzelfasern des humanen Musculus soleus.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Brenner, B.: Gutachter für DFG, Medical Research Council UK, diverse Zeitschriften.

Kraft, T.: Gutachter für DFG und diverse Zeitschriften.

Walter, S.: Gutachter für diverse Zeitschriften.

Gros, G.: Mitglied des Vorstands der Dt. Physiologischen Gesellschaft, bis März 2008 Präsident der Dt. Physiologischen Gesellschaft. Bis Oktober 2008 Programmverantwortlicher des Masterprogramms Biomedizin der MHH. Referent für diverse Forschungsförderungsorganisationen und Zeitschriften.

Meißner, J.: Referent für diverse Zeitschriften.

Institut für Neurophysiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Christoph Fahlke

Tel.: 05 11 / 532-2777 • E-Mail: fahlke.christoph@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/
neurophysiologie.html

Forschungsprofil

Unser wissenschaftliches Hauptinteresse gilt der molekularen und zellulären Physiologie erregbarer Zellen. Schwerpunkte unserer Arbeit sind die Aufgaben, die diese Transportproteine auf der Organebene erfüllen, zelluläre Prozesse, die dem Einbau dieser Proteine in bestimmten Membranabschnitten zu Grunde liegen und die molekularen Mechanismen, mit denen sie Ionen durch Membranen transportieren. Wir bearbeiten hierbei nicht nur normale Vorgänge in gesunden Zellen und Organen, sondern untersuchen auch pathologische Prozesse in erblichen Formen von Schwerhörigkeit, Myotonie, Epilepsie oder Nierenfunktionsstörungen sowie in neurodegenerativen Erkrankungen. Weitere Themengebiete sind die Regulation und Modulation neuronaler Entwicklung und die Kommunikation auf Zell- und Netzwerk-Ebene. Im Mittelpunkt dieser Arbeiten stehen die räumlich-zeitliche Dynamik intrazellulärer Signalwege und die molekulare Signalverarbeitung auf Einzelzell- und Netzwerk-Ebene.

Forschungsprojekte

Struktur und Funktion zytoplasmatischer Domänen spannungsabhängiger Anionenkanäle

Die CIC Familie umfasst Anionenkanäle und Anionen-Protonen-Austauscher in verschiedenen Organen des menschlichen Körper. CIC Kanäle und Transporter sind verantwortlich für die Regulation der Erregbarkeit von Muskeln und Neuronen, für den renalen Salztransport und für die pH Regulation in intrazellulären Kompartimenten neuronaler und nicht-neuronaler Zellen. Alle humanen CIC-Isoformen sind Dimere mit zwei Untereinheiten, die jeweils 18 Transmembranhelizes aufweisen (Abb. 1). Die Transmembrandomäne umfasst alle Abschnitte des Proteins, die für die den Ionentransport verantwortlich sind. Carboxy-terminal befindet sich eine zytoplasmatische Domäne mit einer Molekularmasse bis zu 50 kDa. Die Carboxy-Termini weisen eine große Variabilität zwischen Isoformen auf und fehlen in einigen bakteriellen CIC Transporter sogar vollständig. Alle diese Befunde deuten darauf hin, dass der Carboxy-Terminus eine regulatorische Funktion hat. Wir haben uns in den letzten Jahren mit der Rolle des Carboxy-Terminus in einer bestimmten CIC Isoform beschäftigt, CIC-2. Krankheitsverursachende Mutationen im CLCN2 Gen in Patienten mit erblichen Formen der Epilepsie weisen auf eine Rolle dieses Kanals in der Regulation der Zellerregbarkeit im zentralen Nervensystem hin.

Wir haben durch eine Kombination aus Molekularbiologie, Fluoreszenzmikroskopie und zellulärer Elektrophysiologie die Funktion des Carboxy-Terminus von CIC-2 beschrieben. Der Carboxy-Terminus von CIC Kanälen umfasst zwei so-genannte „cystathionine-beta-synthase“ (CBS) Domänen

(Abb. 1). In CIC-2 führt die Entfernung einer CBS-Domäne zu einem vollständigen Verlust von CIC-2 Ionenströmen. Dieser Verlust kommt nicht durch einen gestörten Einbau des Kanals in die oberflächliche Membran (Abb. 2), sondern durch eine gestörte Funktion zustande. Trunkierte CIC-2 Kanäle sind dauerhaft verschlossen.

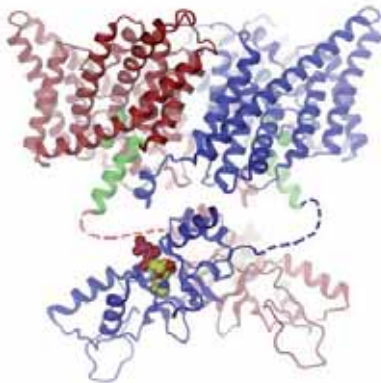


Abb. 1. Aufbau von CIC-Kanälen. (a) CIC-Kanäle sind dimere Proteine. CIC-Kanäle aus Säugetierzellen besitzen einen Carboxy-Terminus, der zwei interagierende CBS-Domänen als Grundgerüst aufweist (nach Dutzler (2007) FEBS Lett. 581:2839-2844).

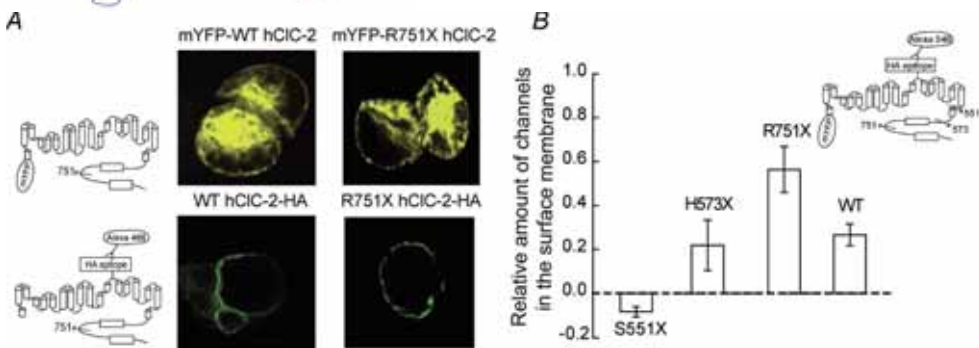


Abb. 2: Quantifikation des Einbaus trunkierter CIC-2 Kanäle in die oberflächliche Membran. (A) Konfokalaufnahmen von Zellen, die entweder normale CIC-2 Kanäle (WT CIC-2) oder solche, in denen die distale CBS Domäne entfernt wurde (R751X CIC-2), exprimieren, sowie schematischer Aufbau der exprimierten Proteine. CIC-2 wurde als YFP-Fusionsprotein exprimiert, das mit einer Hämagglutinin (HA)-Sequenz versehen war. Die oberen Abbildungen zeigen die YFP-Fluoreszenz, während die unteren immunohistochemische Experimente mit Alexa 488-konjugierten Anti-HA Antikörper zeigen. (B) Quantitative Darstellung des Membraneinbaus verschiedener trunkierter Kanäle. Es wurde das Verhältnis der Antikörperfluoreszenz und der YFP-Fluoreszenz nach Korrektur von Werten an untransfizierten Zellen aufgetragen (Garcia-Olivares et al. (2008) J Physiol (London) 586:5325-5336).

Überraschenderweise führt die zusätzliche Entfernung der zweiten CBS-Domäne zu einer Wiederherstellung der Kanalfunktion. CIC-2 Kanäle, denen der komplette Carboxy-Terminus entfernt wurde (H573X CIC-2), sind voll funktionell und haben normale Stromamplituden. Sie unterscheiden sich von WT Kanälen in einer viel schnelleren Aktivierungszeitkonstante. Trunkierte Kanäle aktivieren und deaktivieren etwa fünffach schneller als nicht-trunkierte CIC-Kanäle (Abb. 3).

In CIC-Kanälen bildet jede Untereinheit für sich alleine eine einzelne Ionenpore. Lange Zeit ging man davon aus, dass die Interaktion der beiden Carboxy-Termini kooperative Schaltprozesse zwischen in beiden Ionenporen ermöglicht. Um Interaktionen zwischen Untereinheiten zu untersuchen, haben

wir heterodimere Kanäle, in denen eine der beiden Untereinheiten einen normalen Carboxy-Terminus und die zweite eine vollständig entfernten Carboxy-Terminus aufwies, in Säugetierzellen heterolog exprimiert und funktionell getestet. Auch hier kamen wir zu einem Ergebnis, das den Vorhersagen nicht entsprach. Der heterodimere Kanal wies immer noch kooperative Schaltprozesse auf.

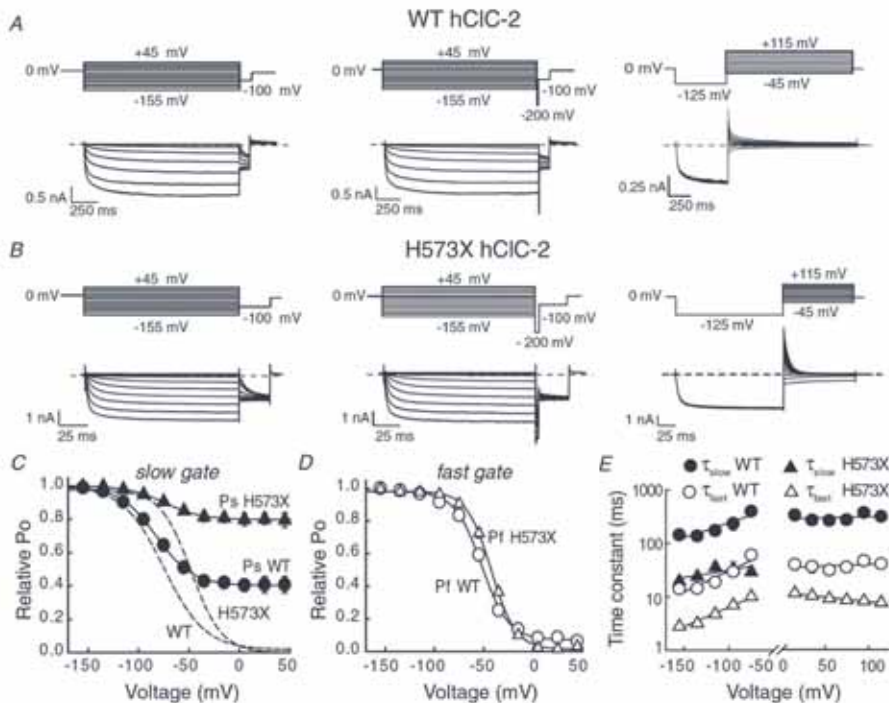


Abb. 3: Vergleich funktioneller Eigenschaften von CIC-2 Kanälen ohne Carboxy-Terminus (H573X CIC-2) mit WT Kanälen. In beiden Fällen sind die Kanäle bei positiven Potentialen geschlossen und aktivieren bei Membranüberpolarisation. Die Entfernung des Carboxy-Terminus lässt die Spannungsabhängigkeit der Offenwahrscheinlichkeit unverändert, hat jedoch dramatische Auswirkungen auf die Zeitkonstanten von Kanalöffnung und Kanalschließung (Garcia-Olivares et al. (2008) J Physiol (London) 586:5325-5336).

Unsere Experimente erbrachten neue Befunde über die physiologische Rolle carboxy-terminaler Domänen in CIC-2. Sie sind nicht notwendig für den korrekten Einbau in die oberflächliche Membran, sondern verlangsamen Öffnungs- und Schließungsvorgänge. Ein einzelner Carboxy-Terminus von CIC-2 interagiert isoliert mit der dazugehörigen Ionenpore, und die Interaktion der beiden Carboxy-Terminus modifiziert diese Regulation kaum. Die Bedeutung der Verlangsamung des Aktivierungsprozesses von CIC-2 durch den Carboxy-Terminus ist leicht zu verstehen. Während anhaltender GABAerger Stimulation in Neuronen kommt es zu einer Erhöhung der intrazellulären Chloridkonzentration, die die inhibitorische Wirkung von GABA abschwächen würde. CIC-2 verhindert diese Akkumulation, indem es nach Repolarisation bei erhöhter intrazellulärer Konzentration öffnet und den Ausstrom von Cl⁻ erlaubt. Der Cl⁻ Ausstrom durch CIC-2 depolarisiert die Zelle. Würde bei Aktivierung von CIC-2 sehr schnell ablaufen, könnte durch den Cl⁻-Ausstrom durch CIC-2 neue Aktionspotentiale ausgelöst

werden. Die Verlangsamung der Aktivierung durch den Carboxy-Terminus erlaubt CIC-2, die intrazelluläre Chloridkonzentration zu regulieren, ohne die Erregbarkeit der Zelle zu stören. Die Bedeutung der langsamen Aktivierung wird durch epilepsie-verursachende Mutationen, die die Aktivierung von CIC-2 beschleunigen und so neuronale Übererregbarkeit auslösen, belegt (Saint-Martin et al. (2009), Hum Mut, in press).

■ Projektleitung: Christoph Fahlke (Prof. Dr.), Patricia Hidalgo, Dr. (Universidad de Chile); Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Funktion neuronaler Glutamat-Transporter

■ Projektleitung: Christoph Fahlke (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Molekulare Mechanismen von CIC Anionenkanälen und -Transportern

■ Projektleitung: Christoph Fahlke (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Pathophysiologie der Myotonia congenita

■ Projektleitung: Christoph Fahlke (Prof. Dr.); Förderung: MDA

Funktion eines membranständigen Motorproteins, Prestin

■ Projektleitung: Christoph Fahlke (Prof. Dr.)

Struktur und Funktion eines prokaryotischen Glutamatttransporters

■ Projektleitung: Christoph Fahlke (Prof. Dr.), Patricia Hidalgo (Dr. Universidad de Chile); Förderung: DFG

Molekulare Mechanismen der Regulation von spannungsabhängigen Kalziumkanälen durch zytoplasmatische akzessorische Untereinheiten

■ Projektleitung: Patricia Hidalgo (Dr. Universidad de Chile); Kooperationspartner: CNV Valparaiso; Förderung: DFG

Regulation serotonerger Signaltransduktion: Molekulare Mechanismen und Bedeutung von post-translationaler Rezeptormodifikationen

■ Projektleitung: Evgeni Ponimaskin (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Homo- und Heterooligomerisierung von Serotoninrezeptoren: strukturelle Voraussetzungen und funktionelle Bedeutung

■ Projektleitung: Evgeni Ponimaskin (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Computational and experimental analysis of serotonin 5-HT1A and 5-HT7 receptor oligomerization.

■ Projektleitung: Evgeni Ponimaskin (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisch-israelische Projektförderung

Modulation der neuronalen Architektur und synaptischer Plastizität durch serotonerge Signalwege.

■ Projektleitung: Evgeni Ponimaskin (Prof. Dr.)

Quantitative Analyse dynamischer Verteilung intrazellulärer Signalprozessen: Bedeutung für die Regulation neuronaler Netzwerke.

■ Projektleitung: Andre Zeug (Dr.), Evgeni Ponimaskin (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

Originalpublikationen

Alekov AK, Fahlke C. Anion Channels: Regulation of ClC-3 by an Orphan Second Messenger. *Curr. Biol.* 2008;18(22):R1061-4

Detro-Dassen S, Schanzler M, Lauks H, Martin I, zu Berstenhorst SM, Nothmann D, Torres-Salazar D, Hidalgo P, Schmalzing G, Fahlke C. Conserved dimeric subunit stoichiometry of SLC26 multifunctional anion exchangers. *J.Biol.Chem.* 2008;283(7):4177-4188

Garcia-Olivares J, Alekov A, Boroumand MR, Begemann B, Hidalgo P, Fahlke C. Gating of human ClC-2 chloride channels and regulation by carboxy-terminal domains. *J.Physiol.* 2008;586(Pt 22):5325-5336

Gonzalez-Gutierrez G, Miranda-Laferte E, Naranjo D, Hidalgo P, Neely A. Mutations of nonconserved residues within the calcium channel alpha1-interaction domain inhibit beta-subunit potentiation. *J.Gen.Physiol.* 2008;132(3):383-395

Gonzalez-Gutierrez G, Miranda-Laferte E, Nothmann D, Schmidt S, Neely A, Hidalgo P. The guanylate kinase domain of the beta-subunit of voltage-gated calcium channels suffices to mo-

dulate gating. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 2008;105(37):14198-14203

Janssen AG, Scholl U, Domeyer C, Nothmann D, Leinenweber A, Fahlke C. Disease-Causing Dysfunctions of Barttin in Bartter Syndrome Type IV. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2009;20(1):145-153

Karl MO, Kroeger W, Wimmers S, Milenkovic VM, Valtink M, Engelmann K, Strauss O. Endogenous Gas6 and Ca²⁺-channel activation modulate phagocytosis by retinal pigment epithelium. *Cell. Signal.* 2008;20(6):1159-1168

Kobe F, Renner U, Woehler A, Wlodarczyk J, Papusheva E, Bao G, Zeug A, Richter DW, Neher E, Ponimaskin E. Stimulation- and palmitoylation-dependent changes in oligomeric conformation of serotonin 5-HT1A receptors. *Biochim.Biophys.Acta* 2008;1783(8):1503-1516

Melzer N, Meuth SG, Torres-Salazar D, Bittner S, Zozulya AL, Weidenfeller C, Kotsiari A, Stangel M, Fahlke C, Wiendl H. A beta-lactam antibiotic dampens excitotoxic inflammatory CNS damage in a mouse model of multiple sclerosis. *PLoS ONE* 2008;3(9):e3149

Ohrtmann J, Ritter B, Polster A, Beam KG, Papadopoulos S. Sequence Differences in the IQ Motifs of CaV1.1 and CaV1.2 Strongly Impact Calmodulin Binding and Calcium-dependent Inactivation. *J.Biol.Chem.* 2008;283(43):29301-29311

Ponimaskin E, Dityateva G, Ruonala MO, Fukata M, Fukata Y, Kobe F, Wouters FS, Delling M, Bretz DS, Schachner M, Dityatev A. Fibroblast growth factor-regulated palmitoylation of the neural cell adhesion molecule determines neuronal morphogenesis. *J.Neurosci.* 2008;28(36):8897-8907

Ribes S, Ebert S, Czesnik D, Regen T, Zeug A, Bukowski S, Mildner A, Eiffert H, Hanisch UK, Hammerschmidt S, Nau R. Toll-like receptor pre-stimulation increases phagocytosis of *Escherichia coli* DH5{alpha} and *Escherichia coli* K1 strains by murine microglial cells. *Infect.Immun.* 2008; 77(1):557-564

Salonikidis PS, Zeug A, Kobe F, Ponimaskin E, Richter DW. Quantitative Measurement of cAMP Concentration Using an Exchange Protein Directly Activated by a cAMP-Based FRET-Sensor. *Biophys. J.* 2008;95(11):5412-5423

Veit M, Ponimaskin E, Schmidt MF. Analysis of S-acylation of proteins. *Methods Mol.Biol.* 2008; 446:163-182

Voronezhskaya EE, Glebov KI, Khabarova MY, Ponimaskin EG, Nezlin LP. Adult-to-embryo chemical signaling in the regulation of larval development in trochophore animals: cellular and molecular mechanisms. *Acta.Biol.Hung.* 2008;59 Suppl:117-122

Wimmers S, Coeppicus L, Rosenthal R, Strauss O. Expression profile of voltage-dependent Ca²⁺ channel subunits in the human retinal pigment epithelium. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 2008;246(5):685-692

Wimmers S, Halsband C, Seyler S, Milenkovic V, Strauss O. Voltage-dependent Ca²⁺ channels, not ryanodine receptors, activate Ca²⁺-dependent BK potassium channels in human retinal pigment epithelial cells. *Mol.Vis.* 2008;14:2340-2348

Wlodarczyk J, Woehler A, Kobe F, Ponimaskin E, Zeug A, Neher E. Analysis of FRET signals in the presence of free donors and acceptors. *Biophys.J.* 2008;94(3):986-1000

Woehler A, Wlodarczyk J, Ponimaskin EG. Specific oligomerization of the 5-HT_{1A} receptor in the plasma membrane. *Glycoconj.J.* 2008;DOI: 10.1007/s10719-008-9187-8

Abstracts

2008 wurden 12 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Fahlke, Christoph: Sprecher der DFG Forschergruppe FOR 450, Gutachter für DFG und NSF und diverse Zeitschriften.

Ponimaskin, Evgeni: Gutachter für DFG und diverse Zeitschriften.

Hidalgo, Patricia: Gutachter für diverse Zeitschriften.

Wimmers, Sönke: Gutachter für diverse Zeitschriften.

Institut für Biophysikalische Chemie

■ Direktor: Prof. Dr. Dietmar Manstein

Tel.: 0511 / 532-3700 • E-Mail: manstein.dietmar@mh-hannover.de • www.bpc.mh-hannover.de

Forschungsprofil

Den Forschungsschwerpunkt des Instituts bilden Arbeiten an molekularen Motoren und motilen Prozessen, die u. a. im Rahmen der Exzellenzinitiative REBIRTH und der DFG-Forschergruppe „Molekulare Mechanismen der Zellmotilität“ gefördert werden. Ziel der am Institut für Biophysikalische Chemie durchgeführten Arbeiten ist es ein besseres Verständnis der Funktion und Regulation von Motorproteinen und ihren Bindungspartnern zu gewinnen. Neben ihrer essentiellen Rolle für eine Vielzahl von Transportprozessen spielen Motorproteine auch eine wichtige Funktion für verschiedene Signaltransduktionsprozesse und das korrekte Ablesen und die Erhaltung der Erbinformation. Krankhafte Veränderungen dieser Wechselwirkungen oder ihrer Regulation sind für eine Vielzahl von Erkrankungen verantwortlich. Zu den vererbaren Erkrankungen, die durch die Mutation einzelner Motorproteine verursacht werden, zählen zum Beispiel der fortschreitende Untergang von Nervenzellen und Nervenzellkontakten bei der Alzheimer-Krankheit, zu hypo- oder hypertrophen Kardiomyopathien führende Störungen des Herz-Kreislaufsystems, verschiedenen Formen von Immunschwäche, Störungen der Sinnesorgane, die zu Blindheit und Taubheit führen, und das ungebremste Zellwachstum bei Krebs. Die am Institut für Biophysikalische Chemie durchgeführten Forschungsprojekte haben deshalb sowohl die Beantwortung von Fragen der Grundlagenforschung wie auch die Verbesserung von Diagnose- und Therapieansätzen zum Ziel. Für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze sind die Entdeckung neuer Wirkstoffe und die Aufklärung ihres jeweiligen Bindungsmodus von besonderer Bedeutung. Ausgehend von der Entdeckung einer neuen Klasse von allosterischen Myosininhibitoren ist es uns gelungen die Bindungsstelle für mehrere Wirkstoffe im molekularen Detail aufzuklären. Mit Hilfe dieser Ergebnisse entwickeln wir nun eine neue Generation von Wirkstoffen, die gezielt die Motoraktivität derjenigen Myosinisoformen beeinflussen deren abberante Bewegungsaktivitäten ursächlich an der Entstehung von Krankheitsbildern beteiligt sind.

Die methodische Schwerpunkte, die auch durch eine entsprechende apparative Ausstattung im Laborbereich abgesichert sind, bilden: Röntgenkristallstrukturanalyse, zeitaufgelöste CD-, UV/VIS- und Fluoreszenz Spektroskopie, Einzelmolekülmikroskopie, hydrodynamische Methoden und Computermodellierung von Proteinen.

In der Lehre sind die wissenschaftlichen Mitarbeiter des Instituts an den Studiengängen Humanmedizin, Zahnmedizin, Biologie, Biochemie und an der Ausbildung von Doktoranden im Rahmen der HBRS School of Excellence beteiligt.

Forschungsprojekte

Aufklärung der molekularen Mechanismen prozessiver Bewegung von Myosinen

Myosine sind aktinabhängige Motorproteine, die für zahlreiche motile Prozesse in eukaryontischen Zellen verantwortlich sind. Durch ihre Fähigkeit, chemische Energie aus der ATP-Hydrolyse in eine gerichtete Kraft und Bewegung umzusetzen, nehmen sie eine herausragende Rolle in vielen dynamischen Vorgängen des Zytoskellets ein. Die Vielfalt an biologischen Prozessen in denen Myosine aktiv involviert sind bzw. diese katalysieren reicht von der Muskelkontraktion, über den vesikulären Transport, der Zellteilung, der dynamischen Organisation des Zytoskellets bis hin zur Signaltransduktion und Transkription.

Die funktionelle Vielfalt der Myosine wird im Wesentlichen durch ihre kinetischen, mechanischen und molekularen Eigenschaften bestimmt, die trotz struktureller Homologien innerhalb der Myosin-Klassen und Isoformen sich stark unterscheiden können. Eine funktionelle Einteilung klassifiziert die Vertreter der Myosin-Superfamilie in prozessive und nicht-prozessive Myosine. Prozessive Myosine sind in der Lage als dimere Moleküle in einer koordinierten schrittartigen Bewegung Distanzen von einigen Mikrometern entlang von Aktifilamenten zurückzulegen ohne vorher abzu dissoziieren. Prozessive Myosine weisen daher eine hohe Affinität zu Aktin, eine langsame und geschwindigkeitsbestimmende ADP-Dissoziation sowie eine hohe Verweildauer (duty ratio) in den stark an Aktin gebundenen Zuständen. Diese Eigenschaften befähigen z.B. Myosine der Klassen 5 und 6 als Transportproteine zu wirken. Im Gegensatz dazu interagieren nicht-prozessive Myosine wie muskuläres Myosin-2 oder einige monomeren Vertreter der Klasse-1 mit Aktinfilamenten in einem zyklischen Mechanismus, der durch eine kurze duty ratio bestimmt ist und zur schnellen Krafterzeugung und Bewegung beiträgt. Trotz zahlreicher Studien sind die genauen molekularen Grundlagen und strukturellen Eigenschaften, die einige Myosine zur prozessive Bewegung befähigen, andere hingegen nicht-prozessives Verhalten verleiten, weitestgehend unbekannt.

Die Forschungsarbeiten der Arbeitsgruppe verfolgen die grundlegende Fragestellung, welche molekularen und kinetischen Voraussetzungen ein Myosin erfüllen muss, um als prozessiver bzw. nicht-prozessiver Motor zu fungieren. Um die Anforderung prozessiver Bewegung aufzuklären und die Mechanismen der Modulation und Regulation von Prozessivität näher zu definieren, wird ein breites Methodenspektrum eingesetzt. Dies umfasst strukturbasiertes Protein-Engineering und molekulares Modellieren, rekombinante Proteindarstellung, Mutationsanalyse, schnelle Reaktionskinetiken und zellbiologische Verfahren in denen TIRF- und konfokale Fluoreszenzmikroskopie zum Einsatz kommen.

Einen wesentlichen Aspekt der Forschungsarbeiten bilden Untersuchungen zur Funktion des Schalter-2, einem konservierten Strukturelement in der Nukleotidbindungstasche der Myosine. Für Schalter-2 wird aus eigenen und vorangegangenen Arbeiten eine entscheidende Funktion im Mechanismus der ADP-Freisetzung und Mg²⁺-Koordination postuliert. Schalter-2 soll die Geschwindigkeit der ADP-Freisetzung regulieren und somit eine wesentliche Rolle im prozessiven Verhalten von Myosine spielen. Auf Basis von Sequenzvergleichen und strukturellen Betrachtungen der Nukleotidbindungstasche von Myosinen unterschiedlicher Klassen wurde eine nicht-konservierte Aminosäure in Schalter-2 identi-

fiziert, die entscheidend an der Koordination des Mg^{2+} -Ions in der Bindungstasche beteiligt ist. Während alle bislang bekannten prozessiven Myosine ein Tyrosin in der Schalter-2 Konsensussequenz (DIYGFE) aufweisen, haben nicht-prozessive Myosine ein Phenylalanin bzw. Serin. Auf Basis dieses Struktur-Funktions-Vergleichs und der Charakterisierung von entsprechenden Schalter-2 Mutanten in verschiedenen Myosinen mittels zeitaufgelöster spektroskopischer Verfahren und funktionellen TIRF-basierten mikroskopischen Assays konnte gezeigt werden, dass das Tyrosin in Schalter-2 zur Aufrechterhaltung einer hohen duty ratio verantwortlich ist. Darüber hinaus reguliert das Tyrosin über Wasserstoffbrückenbindung in der Nukleotidbindungstasche die Population der stark an Aktin gebundenen Zustände der Myosine, indem es die Dissoziation von ADP aus dem Aktomyosin-

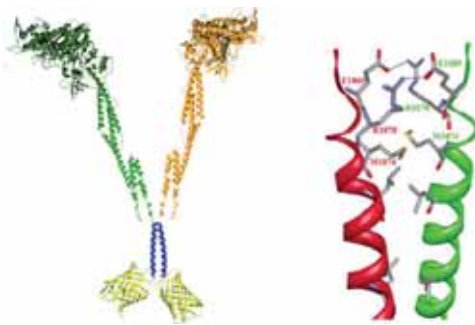


Abb. 1: Modell eines künstlichen dimeren Myosins bestehend aus der Motordomäne von DdMyosin-5b, einem künstlichem Hebelarm aus 2 alpha-Aktinin-Einheiten (grün, orange), einem Leucin-Zipper (blau) und zwei C-terminalen EYFP-Molekülen (gelb). Der in silico-Entwurf des künstlichen Motors basiert auf bekannten Röntgenkristallstrukturen der Myosin-2 Motordomäne mit artifiziellem Hebelarm sowie der Leucin-Zipper Struktur GCN4. Mithilfe molekulare Modellierungsverfahren wurden diese Strukturen durch Überlagerung der α -helikalen C-Termini der Hebelarme (Aminosäuren I1000, E1001, D1002) und der ersten α -helikalen Aminosäuren des Leucin-Zippers (Aminosäuren M2, K3, Q4) so ausgerichtet, dass keine sterische Kollisionen der Motordomänen auftreten. Durch kraftfeldbasierte Energieminimierungsprozeduren konnten weitere Strukturoptimierungen durchgeführt werden die Ausrichtung der beiden Motordomänen flexibel genug zu gestalten, um die gleichzeitige Bindung beider Motordomänen an ein Aktin-Filament zu ermöglichen, ohne die Fähigkeit zur Übermittlung intramolekularer Spannung, die notwendig für die Koordination der prozessiven Bewegung ist, zu verlieren. B) Interagierende Aminosäuren in der Leuzinzipperstruktur, die zur Dimerisierung über Van-der-Waals Wechselwirkungen beitragen sind mit ihren Seitenketten abgebildet. Zwischen den Resten von E1069 der einen und R1070 der zweiten Polypeptidkette bilden sich stabilisierende Salzbrücken aus. Die Methionine M1074 interagieren mittels hydrophober Wechselwirkung.

Komplex durch freie Mg^{2+} -Ionen vermittelt. Ferner zeigen die Resultate, dass Unterschiede in den molekularen Interaktionen zwischen Schalter-2 und benachbarten Strukturelementen, die sich aus der Anwesenheit bestimmter Aminosäuren in dieser Region ergeben, für die duty ratio eines Myosins verantwortlich sind. Durch das Einführen eines Tyrosins in Schalter-2 von einem „low-duty-ratio Motor“ gelang es die kinetischen Eigenschaften dieses Myosins in die eines prozessiven umzuwandeln. Basierend auf diesen Struktur-Funktionsanalysen konnte in der Arbeitsgruppe die molekulare Grundlage des Mechanismus einer Mg^{2+} -sensitiven ADP-Dissoziation von Myosinen in einem Modell definiert werden. Diese Arbeiten bestätigen erstmals experimentell die besondere Funktion von Schalter-2 als ein wesentliches Regulationselement der Prozessivität von Myosinen.

Die Arbeitsgruppe befasst sich ausserdem mit dem Thema, welche mechanischen und strukturellen Anforderungen entscheidend für prozessives Verhalten sind. Zur Beantwortung dieser Frage konnte

mithilfe eines molekularen Protein-Konstruktionsansatzes aus vier unabhängigen molekularen Polypeptidbausteinen auf der Basis eines Klasse-5 Myosins ein künstlicher prozessiver Minimalmotor generiert werden. Die Ergebnisse der funktionalen Analyse aus Einzelmolekül-mikroskopischen Messungen und optischen Laserfallen konnte gezeigt werden, dass dieser künstliche Motor Distanzen von einigen Mikrometern in 5 Nanometerschritten zurückzulegen. Die Arbeiten zeigen ausserdem, dass die Motordomäne für das prozessive Verhalten von Myosinen verantwortlich ist: Dazu zählen in erster Linie eine langsame geschwindigkeitsbestimmende ADP-Dissoziation sowie eine hohe Affinität des Myosin-ADP-Komplexes zu Aktin. Weiterhin gelang es der Arbeitsgruppe die motilen Eigenschaften dieses prozessive Minimalmotors gezielt durch einen externen Stimulus (hier Mg^{2+} -Ionen) zu modulieren. Damit stellt diese Arbeit eine wichtige Entwicklung in der Darstellung künstlicher Proteine mit definierten Funktionen dar und findet ihren Einsatz in nanotechnologischen Applikationen. Artifizielle Motoren können hierbei als die kraftgenerierende Komponente in Lab-on-a-chip Systemen dienen oder zum Transport von Partiken auf synthetischen Nanooberflächen eingesetzt werden.

■ Projektleitung: Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Struktur und Funktion von Dynamin

■ Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Optimierung molekularer Motoren mit Hilfe von gelenkter Evolution

■ Projektleitung: Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.), Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Darstellung der Dynamik und Organisation subzellulärer Strukturen mit Hilfe der 4Pi-Laser-Scanning-Mikroskopie

■ Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Funktion unkonventioneller Myosine

■ Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Die Bedeutung molekularer Motoren für die Zelladhäsion und die Bildung von Zelloberflächenfortsätzen

■ Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Prozessivität und Direktionalität von Myosinen

■ Projektleitung: Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Molekulare Analyse des Diaphanous-verwandten Formins dDia2 und seiner akzes-sorischen Proteine.

■ Projektleitung: Faix, Jan (PD Dr.); Förderung: DFG

Basic Mechanisms of Tissue Formation

Projektleitung: Furch, Marcus (Dr.); Kooperationspartner: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Originalpublikationen

- Arad G, Hendel A, Urbanke C, Curth U, Livneh Z. Single-stranded DNA-binding protein recruits DNA polymerase V to primer termini on RecA-coated DNA. *J.Biol.Chem.* 2008; 283(13):8274-8282
- Block J, Stradal TE, Hanisch J, Geffers R, Köstler SA, Urban E, Small JV, Rottner K, Faix J. Filopodia formation induced by active mDia2/Drf3. *J.Microsc.* 2008;231(3):506-517
- Breitsprecher D, Kiesewetter AK, Linkner J, Urbanke C, Resch GP, Small JV, Faix J. Clustering of VASP actively drives processive, WH2 domain-mediated actin filament elongation. *EMBO J.* 2008; 27(22):2943-2954
- Jurkowska RZ, Anspach N, Urbanke C, Jia D, Reinhardt R, Nellen W, Cheng X, Jeltsch A. Formation of nucleoprotein filaments by mammalian DNA methyltransferase Dnmt3a in complex with regulator Dnmt3L. *Nucleic Acids Res.* 2008;36(21):6656-6663
- Kim YJ, Chizhov I, Engelhard M. Functional Expression of the Signaling Complex Sensory Rhodopsin II/Transducer II from *Halobacterium salinarum* in *Escherichia coli*. *Photochem.Photobiol.* 2009; 85(2):521-528
- Lai FP, Szczodrak M, Block J, Faix J, Breitsprecher D, Mannherz HG, Stradal TE, Dunn GA, Small JV, Rottner K. Arp2/3 complex interactions and actin network turnover in lamellipodia. *EMBO J.* 2008; 27(7):982-992
- Stolboushkina E, Nikonov S, Nikulin A, Blasi U, Manstein DJ, Fedorov R, Garber M, Nikonov O. Crystal structure of the intact archaeal translation initiation factor 2 demonstrates very high conformational flexibility in the alpha- and beta-subunits. *J.Mol.Biol.* 2008;382(3):680-691
- Taft MH, Hartmann FK, Rump A, Keller H, Chizhov I, Manstein DJ, Tsiavaliaris G. Dictyostelium myosin-5b is a conditional processive motor. *J.Biol.Chem.* 2008;283(40):26902-26910
- Teschner M, Neuburger J, Gockeln R, Lenarz T, Lesinski-Schiedat A. „Minimized rotational vestibular testing“ as a screening procedure detecting vestibular areflexy in deaf children: screening cochlear implant candidates for Usher syndrome type I. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 2008;265(7):759-763
- Tsiavaliaris G, Fujita-Becker S, Dürrwang U, Diensthuber RP, Geeves MA, Manstein DJ. Mechanism, regulation, and functional properties of Dictyostelium myosin-1B. *J.Biol.Chem.* 2008; 283(8):4520-4527
- Tzvetkov N, Breuer P. Josephin domain-containing proteins from a variety of species are active de-ubiquitination enzymes. *Biol.Chem.* 2007; 388(9):973-978

Wierstra I, Alves J. Cyclin E/Cdk2, P/CAF, and E1A regulate the transactivation of the c-myc promoter by FOXM1. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 2008; 368(1):107-115

Witte G, Fedorov R, Curth U. Biophysical analysis of *Thermus aquaticus* single-stranded DNA binding protein. *Biophys.J.* 2008;94(6):2269-2279

Übersichtsarbeiten

Klare JP, Chizhov I, Engelhard M. Microbial rhodopsins: scaffolds for ion pumps, channels, and sensors. *Results Probl.Cell Differ.* 2008;45:73-122

Wierstra I, Alves J. The c-myc promoter: still Mystery and challenge. *Adv.Cancer Res.* 2008;99:113-333

Abstracts

2008 wurden 25 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Faix, Jan (PD Dr.): Zelluläre Protein-Poutpourris so lüftet man ihre Geheimnisse.

Curth, Ute (PD Dr.): Struktur und Funktion bakterieller Einzelstrang-DNA-bindender Proteine.

Diplome

Backhaus, Arne (cand. biochem.): Wechselwirkung der Myosinmotordomäne mit Wirkstoffen.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.): Mitglied des wissenschaftlichen Beirats von ERA-Instruments (ERA-Net initiative for promoting infrastructure funding in the Life Sciences), Mitglied des Komitees für Synchrotronforschung; Editor des *Journal of Muscle Research and Cell Motility* und von *FEBS Letters*; Gutachter für Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Alexander von Humboldt-Stiftung, Royal Society, Wellcome Trust, Biotechnology

and Biological Sciences Research Council (BBSRC), German Israeli Foundation (GIF), Association Française contre les Myopathies (AFM); Gutachter für *Biochemistry*, *Biophysical Journal*, *Journal of Biological Chemistry*, *Journal of Cell Biology*, *FEBS Journal*, *EMBO Journal*, *Nature*, *Nature Structural and Molecular Biology*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.

Alves, Jürgen (Prof. Dr.): Sprecher des Arbeitskreises Molekulare Biowissenschaften der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie und Mitglied der Sachverständigenkommission beim Institut für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen; Gutachter für Alexander von Humboldt-Stiftung und die Studienstiftung des Deutschen Volkes; Gutachter für *Oncogene*.

Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.): Gutachter für *National Science Foundation (NSF)*, *Biochemistry and Langmuir*.

Curth, Ute (PD Dr.): Gutachter für *Nucleic Acids Research* und *BMC Microbiology*.

Faix, Jan (PD Dr.): Editorial Board Member - *Cell Motility and the Cytoskeleton*; Gutachter für *Cell*, *Developmental Cell*, *Nature Cell Biology*, *EMBO Journal*, *Journal of Cell Biology*, *Journal of Cell Science*, *Development*, *Current Biology*, *Experimental Cell Research*, *European Journal of Cell Biology*, *BBAMB*.

Service-Einrichtung: Strukturanalyse

■ Direktor: Prof. Dr. Dietmar Manstein

Tel.: 0511 / 532-3914 · E-Mail: konfokal@mh-hannover.de · <http://www.mh-hannover.de/lasermicroscopy.html>

Forschungsprofil

Die Arbeiten der Forschungseinrichtung für Strukturanalyse zielen auf ein besseres Verständnis der dynamischen Wechselwirkung von Proteinen und ihren Liganden. Krankhafte Veränderungen dieser Wechselwirkungen sind für eine Vielzahl von Erkrankungen verantwortlich. Zu diesen Erkrankungen zählen zum Beispiel der fortschreitende Untergang von Nervenzellen und Nervenzellkontakten bei der Alzheimer-Krankheit, zu hypo- und hypertrophe Kardiomyopathien führende Störungen des Herz-Kreislaufsystems und das ungebremste Zellwachstum bei Krebs. Im Vordergrund unsere Arbeiten stehen dabei Fragen der Grundlagenforschung, wie die Aufklärung des Mechanismus der chemomechanischen Energietransduktion durch biologische Motoren. Auf diesem Gebiet und beim Verständnis der Regulation der Motoraktivität haben wir ausgezeichnete Ergebnisse erzielt, auf denen Diagnose- und Therapieansätze aufbauen können. Für unsere Untersuchungen produzieren wir unter anderem DNA- und Zytoskelett-abhängige Proteinmotoren mit spezifisch veränderten Eigenschaften in rekombinanter Form. Ob die erzeugten Proteine die gewünschten und erwarteten Eigenschaften besitzen, können wir mit verschiedenen biochemischen, biophysikalischen und zellbiologischen Methoden bestimmen. In ausgewählten Fällen bestimmen wir zusätzlich die Struktur des Proteins mit Hilfe der Einkristallröntgenstrukturanalyse. Die methodische Schwerpunkte der Forschungseinrichtung bilden die Röntgenkristallstrukturanalyse, Verfahren zur schnellen zeitaufgelösten CD-, UV/VIS- und Fluoreszenz Spektroskopie, die dynamische Differenz-Kalorimetrie (DSC), die isotherme Titrationskalorimetrie (ITC), Einzelmolekülmikroskopie, hydrodynamische Methoden wie die analytische Ultrazentrifugation mit Absorptions- und Fluoreszenzdetektion und Methoden zur Computermodellierung von Proteinen und ihren Wechselwirkungen mit Liganden. In der Lehre sind die wissenschaftlichen Mitarbeiter der Forschungseinrichtung an den Studiengängen Humanmedizin, Zahnmedizin, Biologie, Biochemie und an der Ausbildung von Doktoranden im Rahmen der HBRS School of Excellence beteiligt. Selected Publications: Arad, G., Hendel, A., Urbanke, C., Curth, U. & Livneh, Z. Single-stranded DNA-binding protein recruits DNA polymerase V to primer termini on RecA-coated DNA. *J Biol Chem* 283, 8274-82 (2008). Breitsprecher, D. et al. Clustering of VASP actively drives processive, WH2 domain-mediated actin filament elongation. *EMBO J* (2008). Stolboushkina, E. et al. Crystal structure of the intact archaeal translation initiation factor 2 demonstrates very high conformational flexibility in the alpha- and beta-subunits. *J Mol Biol* 382, 680-91 (2008). Taft, M.H. et al. Dictyostelium Myosin-5b is a conditional processive motor. *J Biol Chem* 283, 26902-10 (2008). Tsiavaliaris, G. et al. Mechanism, Regulation, and Functional Properties of Dictyostelium Myosin-1B. *J. Biol. Chem.* 283, 4520-4527 (2008). Witte, G., Fedorov, R. & Curth, U. Biophysical analysis of *Thermus aquaticus* single-stranded DNA binding protein. *Biophys J* 94, 2269-79 (2008).

Forschungsprojekte

Untersuchungen des Reaktionszyklus und der Kraftentwicklung in molekularen Motoren

Das Projekt soll grundlegende Fragen des Reaktionsmechanismus' der ATP-Hydrolyse in Molekularen Motoren durch den Einsatz einer Kombination aus experimentellen und computerchemischen Methoden beantworten und zur Auswertung komplexer experimenteller Ergebnisse beitragen, sowie die strukturbasierte Entwicklung spezifischer Inhibitoren der Motorfunktion verbessern. Hierzu werden, ausgehend von einer Vielzahl experimenteller Strukturen, kombinierte quantenmechanische und molekülmechanische Methoden (QM/MM) verwendet um den Reaktionspfad der Hydrolysereaktion zu bestimmen und die während der Reaktion stattfindenden Konformationsänderungen im Protein zu verfolgen. Die Hydrolysereaktion von ATP ist ein wichtiger biochemischer Prozess, ohne den Leben und damit verbundene Prozesse, wie Bewegung in biologischen Systemen, nicht möglich wären.



Abb. 1: Röntgensystem zur Proteineinkristallanalyse.



Abb. 2: Probenraum der analytischen Ultrazentrifuge mit Rotor und Fluoreszenzdetektionseinheit

Trotz umfangreicher experimenteller sowie theoretischer Untersuchungen ist der Mechanismus der ATP-Hydrolyse in Molekularen Motoren, wie Myosinen, noch immer nur rudimentär verstanden. Da die Untersuchung der intrinsischen, chemischen Reaktion experimentell schwer zugänglich ist, soll durch den Einsatz computerchemischer Methoden der Verlauf der Reaktionen atomar aufgelöst und verfolgt werden. Das bestehende Projekt unterscheidet sich von früheren theoretischen Behandlungen des Mechanismus' der Hydrolyse von ATP in Myosinen in einigen, wichtigen Punkten: Das gesamte Konzept basiert auf den Einsatz mehrerer hochaufgelöster Kristallstrukturen (1.9 - 2.8 Å). Die Verwendung dieser experimentellen Strukturen, die in unterschiedlichen kinetischen Zuständen bestimmt wurden, ermöglichen die Berücksichtigung größerer Konformationsänderungen im Protein während der Enzymreaktion, die durch reine „in-silico“ Verfahren schwierig zu simulieren sind. Des

Weiteren fließen dadurch experimentell direkt beobachtbare Ergebnisse in die Simulationen ein, die die Qualität der Berechnungen deutlich erhöhen. Wie im Hauptantrag schon beschrieben, ist die Größe des betrachteten Systems – die gesamte Motordomäne von Myosin wird in die Rechnungen mit einbezogen – höher als in den meisten früheren Simulationsansätzen, was im Falle von Molekularen Motoren notwendig scheint, da die mechanische Kraftentwicklung im direkten Zusammenhang mit der Energiefreisetzung durch die hydrolytische Spaltung von ATP zu ADP und anorganisches Phosphat steht und somit Rückschlüsse auf die chemomechanische Kopplung in Motorproteinen gezogen werden können. Diese induzierten Konformations-änderungen werden durch Geometrieoptimierungen des gesamten Systems (einschließlich der MM-Region) entlang des Reaktionspfades simuliert, wohingegen bisherige, in der Literatur beschriebene Ansätze den größten Teil des Proteins während der Simulationen statisch „eingefroren“ haben. Die Ergebnisse unserer theoretischen Berechnungen sollen durch den Vergleich mit experimentellen Daten aus spektroskopischen, kinetischen und strukturellen Methoden, sowie mit mechanischen Daten von „Lasertrapping“-Experimenten verifiziert werden.

■ Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.) ; Förderung: Norddeutscher Verbund für Hoch- und Höchstleistungsrechnen (HLRN)

Originalpublikationen

Gasiunas G, Sasnauskas G, Tamulaitis G, Urbanke C, Razaniene D, Siksnys V. Tetrameric restriction enzymes: expansion to the G1Y-Y1G nuclease family. *Nucleic Acids Res.* 2008;36(3):938-949

Abstracts

2008 wurden 15 Abstracts publiziert.

Institut für Klinische Biochemie

■ Direktor: Prof. Dr. Sigurd Lenzen

Tel.: 0511 / 532-6525 • E-Mail: clinbiochemistry@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/klinische_biochemie.html

Forschungsprofil

Das Forschungsgebiet des Instituts für Klinische Biochemie der MHH ist die experimentelle Diabetologie. Der Forschungsschwerpunkt liegt im Bereich der Pankreasinseldiabetologie. Die Forschungsarbeiten beschäftigen sich mit

- 1) der insulinsekretorischen Funktion der Beta-Zellen des Pankreas und den molekularen Grundlagen der Signalerkennung und Signalvermittlung, die zur Exozytose des Insulins führen;
- 2) den Ursachen und Mechanismen der Dysfunktion und des Zelltods der Beta-Zellen des Pankreas, die dem insulinpflichtigen (Typ 1) und dem Altersdiabetes (Typ 2) zugrunde liegen;
- 3) der Entwicklung gentherapeutischer und neuer pharmakotherapeutischer Ansätze zur Behandlung und Prävention des Diabetes (Typ 1 und Typ 2).

Die Förderung der Projekte erfolgte durch folgende Drittmittelgeber:

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Kommission der Europäischen Union, Brüssel

Forschungsprojekte

Der Mechanismus des Alloxan- und des Streptozotocin-Diabetes

Alloxan und Streptozotocin sind zwei altbekannte chemische Wirkstoffe, die auf Grund ihrer selektiven Betazell-Toxizität nach Injektion einen insulinpflichtigen Diabetes Mellitus auslösen. Sie sind die bekanntesten diabetogenen chemischen Substanzen und werden seit Jahrzehnten eingesetzt, um bei Versuchstieren einen experimentellen Diabetes zu induzieren.

Nach vielen Jahren der Forschung sind die Wirkmechanismen dieser beiden wichtigsten diabetogenen Wirkstoffe in der experimentellen Diabetologie nun aufgeklärt. Mit Originalarbeiten und zwei Übersichtsartikeln in 2007 und 2008 wurde diese Forschungsthematik abgeschlossen. Beide Substanzen sind zytotoxische Glucoseanaloge. Während der Mechanismus der Organselektivität identisch ist, ist der Mechanismus der Toxizität der beiden Substanzen unterschiedlich. Beide Substanzen sind selektiv betazelltoxisch, weil sie selektiv in den Betazellen über den GLUT2 Glucosetransporter akkumuliert werden. Alloxan generiert in der Gegenwart von intrazellulären Thiolen, insbesondere Glutathion, reaktive Sauerstoffspezies (ROS) in einer zyklischen Reaktion mit dem Reduktionsprodukt Dialursäure. Die betazelltoxische Wirkung von Alloxan wird durch freie Radikale initiiert, die in dieser Redoxreaktion entstehen. Bei der Autooxidation von Dialursäure entstehen Superoxidradikale

(), Wasserstoffperoxid (H₂O₂) in einem abschließenden Reaktionsschritt Hydroxylradikale (). Diese Hydroxylradikale sind letztlich verantwortlich für den Betazelltod und den daraus resultierenden sogenannten "Alloxandiabetes". Der besonders niedrige antioxidative Abwehrstatus der Betazellen des Pankreas fördert die besondere Empfindlichkeit gegenüber oxidativem Stress. Als Thiolreagenz hemmt Alloxan zudem selektiv die glucoseinduzierte Insulinsekretion aufgrund der Fähigkeit, die Glucokinase als Glucosesensor durch Oxidation von funktionell wichtigen Thiolgruppen in diesem Enzymprotein zu hemmen. Daraus resultiert sodann die Schädigung des oxidativen Stoffwechsels und in der Folge der Signalvermittlung für die glucoseinduzierte Insulinsekretion.

Streptozotocin als alkylierende Substanz, vermittelt durch die Methylnitrosoharnstoffgruppe in seiner Struktur, verändert biologische Makromoleküle, vermittelt DNA Strangbrüche und zerstört die Betazellen, was zur Manifestation des sogenannten "Streptozotocindiabetes" führt. Die alkylierende Wirkung von Streptozotocin kann auch die Hemmung der Insulinsekretion erklären, wobei insbesondere die mitochondriale DNA geschädigt wird, was eine Störung der Signalentstehung für die glucoseinduzierte Insulinsekretion im mitochondrialen Stoffwechsel der Betazellen des Pankreas zur Folge hat.

Aufgrund der chemischen Eigenschaften ist Streptozotocin der Wirkstoff der Wahl für eine reproduzierbare Auslösung einer diabetischen Stoffwechsellage bei Versuchstieren. Alloxan andererseits ist eine Modellsubstanz für durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) induzierte Betazelltoxizität und hat als solche perspektivisch die größere Bedeutung für die Aufklärung des durch reaktive Sauerstoffspezies vermittelten Betazelltods im Typ 1 und Typ 2 Diabetes Mellitus.

■ Projektleitung: Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.), Elsner, Matthias (Dr.); Mitarbeiter: Gurgul-Convey, Ewa (Dr.); Förderung: Europäische Union

Weitere Forschungsprojekte

Mechanismen der Betazell-Toxizität von proinflammatorischen Zytokinen und die Bedeutung von freien Radikalen für die Zytokintoxizität im Typ 1 Diabetes und Mechanismen der Zytoprotektion insulinproduzierender Zellen

■ Projektleitung: Gurgul-Convey, Ewa (Dr.); Mitarbeiter: Kacheva, Stella; Hanzelka, Katarzyna; Lortz, Stephan (Dr.); Mehmeti, Ilir; Elsner, Matthias (Dr.); Souza, Kleber Luis (Dr.); Jörns, Anne (Prof. Dr.); Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.)

Mechanismen der Glucolipotoxizität gegenüber insulinproduzierenden Zellen im Typ 2 Diabetes

■ Projektleitung: Elsner, Matthias (Dr.); Mitarbeiter: Gehrmann, Wiebke; Baltrusch, Simone (PD Dr.), Schmitt, Heike; Gurgul-Convey, Ewa (Dr.); Jörns, Anne (Prof. Dr.); Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.)

Mechanismen der Beta-Zell-Toxizität und Diabetogenität von Schilddrüsenhormonen und Glucokortikoiden

■ Projektleitung: Jörns, Anne (Prof. Dr.), Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.)

Biochemische, molekularmorphologische, immunologische und genetische Charakterisierung der LEW.1AR1/Ztm-iddm Ratte, ein neues Tiermodell des Typ 1 Diabetes mellitus

■ Projektleitung: Jörns, Anne (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Arndt, Tanja (Dr.); Weiss, Heike (Dr.); Elsner, Matthias (Dr.); Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hedrich, Hans-Jürgen (Prof. Dr.); Wedekind, Dirk (Dr.); Bleich, Andre, Institut für Versuchstierkunde der MHH

Posttranslationale Regulation des Glucosesensorenzyms Glucokinase in Beta-Zellen des Pankreas und der Leber

■ Projektleitung: Baltrusch, Simone (PD Dr.); Mitarbeiter: Langer, Sara; Schmitt, Heike; Kaminski, Martin; Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Agius, Lorraine (Dr.) (Newcastle upon Tyne); Okar, David (Dr.) (Minneapolis); Gloyn, Anna (Dr.) (Oxford)

Gentherapie des Diabetes mellitus durch Etablierung einer extrapancreatischen Insulinersatzproduktion

■ Projektleitung: Elsner, Matthias (Dr.), Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.)

Aufreinigung von insulinproduzierenden, differenzierten Stammzellen aus einer CK19-positiven Zellpopulation zur Insulinersatztherapie des Diabetes mellitus

■ Projektleitung: Naujok, Ortwin (Dr.); Mitarbeiter: Francini, Flavio (Dr.); Gorska, Joanna; Jörns, Anne (Prof. Dr.); Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bailey, Clifford J (Prof. Dr.) (Birmingham); Picton, Sally (Dr.) (Birmingham)

Molekularmorphologische Charakterisierung der Beta-Zellschädigung im humanen Pankreas von Typ 1 und Typ 2 - Diabetikern im Vergleich zu Gesunden

■ Projektleitung: Jörns, Anne (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Taivankhuu, Terbish (Dr.); Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Becker, Thomas (PD Dr.); Bektas, Hüseyin (Prof. Dr.); Meyer zu Vilsendorf, Andreas (Dr.); Klempnauer, Jürgen (Prof. Dr.) Allgemein-, Viszeral-, und Transplantationschirurgie der MHH und Frühauf, Nils R (PD Dr.), Deutsche Stiftung Organtransplantation, Region Nord

Erprobung eines neuen bioartifiziellen Pankreas zur Verkapselung insulinproduzierender Zellen

■ Projektleitung: Barrientos, Roberto (Dr.); Mitarbeiter: Baltrusch, Simone (PD Dr.); Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Belcourt, Alain (Prof. Dr.) (Strasbourg); Sigrist, Severine (Dr.) (Strasbourg), Legeay, Gilbert (Dr.) (Le Mans)

Originalpublikationen

Baltrusch S, Lenzen S. Monitoring of glucose-regulated single insulin secretory granule movement by selective photoactivation. *Diabetologia* 2008;51(6):989-996

Barrientos R, Baltrusch S, Sigrist S, Legeay G, Belcourt A, Lenzen S. Kinetics of Insulin Secretion from MIN6 Pseudoislets after Encapsulation in a Prototype Device of a Bioartificial Pancreas. *Horm. Metab. Res.* 2009;41(1):5-9

Elsner M, Gurgul-Convey E, Lenzen S. Relation between triketone structure, generation of reactive oxygen species, and selective toxicity of the diabetogenic agent alloxan. *Antioxid.Redox Signal.* 2008;10(4):691-699

Elsner M, Jörns A, Lenzen S. Diabetes therapy by lentiviral hepatic insulin gene expression without transformation of liver. *Diabetologia* 2008;51(4):694-695

Mack E, Ziv E, Reuveni H, Kalman R, Niv MY, Jörns A, Lenzen S, Shafrir E. Prevention of insulin resistance and beta-cell loss by abrogating PKC ϵ -induced serine phosphorylation of muscle IRS-1 in Psammomys obesus. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008;24(7):577-584

Naujok O, Francini F, Jörns A, Lenzen S. An efficient experimental strategy for mouse embryonic stem cell differentiation and separation of a cytokeratin-19-positive population of insulin-producing cells. *Cell Prolif.* 2008;41(4):607-624

Naujok O, Francini F, Picton S, Jörns A, Bailey CJ, Lenzen S. A new experimental protocol for preferential differentiation of mouse embryonic stem cells into insulin-producing cells. *Cell Transplant.* 2008;17(10-11):1231-1242

Souza KL, Gurgul-Convey E, Elsner M, Lenzen S. Interaction between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in insulin-producing cells. *J.Endocrinol.* 2008;197(1):139-150

Weiss H, Arndt T, Jörns A, Lenzen S, Cuppen E, Hedrich HJ, Tiedge M, Wedekind D. The mutation of the LEW.1AR1-iddm rat maps to the telomeric end of rat chromosome 1. *Mamm.Genome* 2008;19(4):292-297

Weksler-Zangen S, Raz I, Lenzen S, Jörns A, Ehrenfeld S, Amir G, Oprescu A, Yagil Y, Yagil C, Zangen DH, Kaiser N. Impaired glucose-stimulated insulin secretion is coupled with exocrine pancreatic lesions in the Cohen diabetic rat. *Diabetes* 2008;57(2):279-287

Übersichtsarbeiten

Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 2008;51(2):216-226

Lenzen S. Oxidative stress: the vulnerable beta-cell. *Biochem.Soc.Trans.* 2008;36(Pt 3):343-347

Abstracts

2008 wurden 21 Abstracts publiziert.

Promotionen

Arndt, Tanja (Dr. rer. nat.): Immungenetische Charakterisierung der LEW.1Ar1-iddm Ratte - ein Tiermodell des Insulinpflichtigen Typ 1 Diabetes mellitus.

Naujok, Ortwin (Dr. rer. nat.): Differenzierung muriner embryonaler Stammzellen in insulinproduzierenden Zellen.

Diplome

Braun, Asolina (Dipl.-Biol.): Einfluss von Pox1 auf die Differenzierung embryonaler Stammzellen in insulinproduzierenden Surrogatzellen.

Knoche, Elena (Dipl.-Biol.): Expressions-Analysen Diabetes mellitus relevanter Gene an insulinproduzierenden Gewebekultur-Zelllinien.

Wissenschaftspreise

Elsner, Matthias (Dr.) und Gehrman, Wiebke (Dipl.-Biochem.): „Hans-Christian-Hagedorn-Preis“ der Deutschen Diabetes-Gesellschaft.

Institut für Physiologische Chemie

■ Direktor: Prof. Dr. Matthias Gaestel

Tel.: 0511 / 532-2824 • E-Mail: gaestel.matthias@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/200.html

Forschungsprofil

Innerhalb des Instituts werden Signaltransduktionsmechanismen, welche für Krebsentstehung, Entzündung und Infektabwehr relevant sind, auf verschiedenen Ebenen untersucht, mit dem Ziel, durch eine Modulation der Signalmechanismen Wege für eine effektive und rationale „Signaltransduktionstherapie“ von Erkrankungen zu eröffnen. Die Analyse von Proteinphosphorylierung und Proteinkinasen stellt einen übergreifenden Schwerpunkt des Instituts dar. Arbeiten zum Verständnis des Signallings von Rezeptortyrosinkinasen erfolgen in der Gruppe von Prof. Tamura, wobei Themen hinsichtlich Rezeptoraktivierung und Deaktivierung bearbeitet werden. Die Signalmechanismen von intrazellulären Proteinkinasen stehen im Mittelpunkt der Arbeiten der Gruppen von Prof. Gaestel/Dr. Kotlyarov, Prof. Holtmann, Dr. Niedenthal und Dr. Scheibe. Die Arbeiten der Gruppen von Prof. Gaestel/Dr. Kotlyarov und Prof. Holtmann (C3 „Biochemie der zellulären Signaltransduktion“) bilden dabei einen thematischen Schwerpunkt hinsichtlich der Erforschung von entzündungsrelevanten Mechanismen der p38 MAPK vermittelten Signaltransduktion inklusive der entsprechenden downstream-Mechanismen der post-transkriptionellen Genregulation. Die Arbeiten in der Gruppe von Dr. Niedenthal konzentrieren sich auf die Bedeutung von Proteinkonjugationprozessen wie SUMOylierung und Ubiquitinierung für die Signaltransduktion im Wechselspiel mit Proteinphosphorylierung und weiteren kovalenten Modifikationen. In der Gruppe von Dr. Scheibe steht die Rolle von Proteinkinasen, nukleären Hormonrezeptoren und Transkriptionsfaktoren bei der Muskeldifferenzierung und der Muskelplastizität im Mittelpunkt des Interesses. Die Forschungsarbeiten des Instituts werden abgerundet durch die Arbeiten der Gruppe Dr. Binz, welche die signalmodulierende Wirkung bakterieller Neurotoxine untersucht.

Die Abteilung ist an der Exzellenzinitiative REBIRTH beteiligt. Alle wissenschaftlichen Mitarbeiter des Instituts sind an der Lehre in den Studiengängen Human- und Zahnmedizin bzw. Biochemie beteiligt, einige darüber hinaus an der Lehre in den Studiengängen Biologie und Chemie und innerhalb der HBRS School of Excellence.

Forschungsprojekte

Funktionelle Analyse der Wirkungsmechanismen von MAP Kinase- und Calcineurin/NFAT-Signaltransduktionswegen bei der Fasertyp-spezifischen Genregulation im Skelettmuskel

Eines der herausragenden Kennzeichen des Skelettmuskels ist seine sogenannte Plastizität. Je nach physiologischen Erfordernissen können sich die Eigenschaften der Muskelfasern ändern. Neben diesen physiologischen Änderungen des Fasertyps durch Muskelaktivität erfolgen Fasertypumwandlungen

unter anderem auch bei bettlägerigkeitsbedingter Inaktivität, beim altersbedingten Muskelabbau und bei bestimmten Muskelkrankheiten wie der Duchenne-Muskeldystrophie. Die zwei Grundtypen, schnelle und langsame Fasern (Abbildung 1), unterscheiden sich in ihren kontraktilen Proteinen, Enzymen des Energiestoffwechsels sowie Proteinen der Ca²⁺-Sequestrierung und damit im intrazellulären Ca²⁺-Gehalt. Schnelle bzw. langsame Isoformen der schweren Ketten des Motorproteins Myosin (MyHC, myosin heavy chain), die sich in ihrer ATPase-Aktivität unterscheiden, sind die Hauptparameter für die Kennzeichnung des Skelettmuskelfasertyps. Durch verschiedene Stimuli kann nun eine sogenannte fast-to-slow (oder Weiß-Rot) bzw. umgekehrt eine slow-to-fast (Rot-Weiß) Fasertypumwandlung induziert werden. Auslösende Umstände sind zum Beispiel die unterschiedlich starke Belastung (Dauerbelastung bzw. starke, kurzzeitige Belastung) eines Muskels, oder experimentell die Elektrostimulation mit Reizmustern für schnelle und langsame Muskelfasern.

Die mit der Fasertypumwandlung einhergehenden Veränderungen von Signaltransduktionswegen



Abb. 1: Charakterisierung der Eigenschaften schneller und langsamer Fasertypen des Skelettmuskels. Der unterschiedliche Myoglobingehalt liegt den Bezeichnungen „weiß“ bzw. „rot“ der schnellen bzw. langsamen Fasertypen zugrunde.

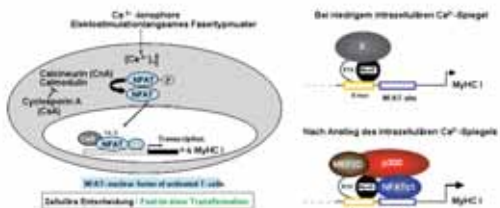


Abb. 2: Schematische Darstellung des Calcineurin/NFAT-Signalweges im Skelettmuskel (links) und des Bindungskomplexes, der zur Aktivitätssteigerung des langsamen MyHCII-Genes in Ca²⁺-Ionophor A23187-behandelten Myotuben (hoher intrazellulärer Ca²⁺-Spiegel) im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen (niedriger intrazellulärer Ca²⁺-Spiegel) beiträgt (rechts).

und der Genexpression sind bisher nur teilweise identifiziert worden. Ein wichtiges primäres Signal ist der Anstieg der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration. Für die fasertypische Expression der langsamen Isoform des Regulatorproteins des kontraktilen Apparates, Troponin I, ist die Ca²⁺-/Calmodulin-abhängige Proteinphosphatase Calcineurin wichtig. Calcineurin dephosphoryliert eine Familie von Transkriptionsfaktoren, die NFAT (nuclear factor of activated T-cells)-Isoformen. Diese befinden sich in phosphorylierter, d.h. in inaktiver Form im Cytoplasma. Dephosphoryliertes NFAT transloziert in den Zellkern, wo es dann Zielgene aktiviert. Verschiedene Kinasen können NFAT phosphorylieren bzw. rephosphorylieren und damit die intrazelluläre Lokalisation verändern, die somit von der Bilanz der Wirkung von Phosphatase und Kinasen abhängt. Der Calcineurin/NFATc1-Signalweg erwies sich als notwendig für die Hochregulation der Genexpression der langsamen MyHCII-Isoform während einer durch Ca²⁺-Ionophor bzw. Elektrostimulation induzierten fast-to-slow Transformation (Abbildung 2). Promoteranalysen von MyHCII haben gezeigt, daß die Bindung von NFATc1 und Rekrutierung des Koaktivators p300, einer Histon-Acetyltransferase, für die Ca²⁺-Ionophor-induzierte Hochregulation

des Gens entscheidend ist (Abbildung 2).

Ein weiterer Signalweg, der im Skelettmuskel eine wichtige Rolle spielt, führt über die Aktivierung der p38 mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK). Die Familie der MAPK ist an der Regulation zahlreicher zellulärer Funktionen wie Proliferation, Differenzierung, Apoptose und Tumorgenese beteiligt. Innerhalb der MAPK-Familie erfolgt die Aktivierung der p38 α - und β -Isoformen sowohl stress-induziert, z.B. durch UV-Strahlung, Hitzeschock, osmotischen Schock oder Anisomycin-Behandlung, als auch über Zytokine, LPS, TNF α , Wachstums- und trophische Faktoren (Abbildung 3). Dieser sogenannte klassische, stressinduzierte Weg der p38 MAPK-Aktivierung ist transient. Ein „alternativer“ und davon unabhängiger Weg der p38 MAPK-Aktivierung wird durch das Anschalten des Differenzierungsprozesses von Skelettmuskelzellen ausgelöst. Bei dieser Art der p38 MAPK-Aktivierung steigt die Kinaseaktivität mit Beginn der Myogenese an und beeinflusst selbst die Differenzierung der Zellen. Die Stimulierung der p38 MAPK ist dauerhaft und deshalb auch in differenzierten Skelettmuskelzellen vorhanden.

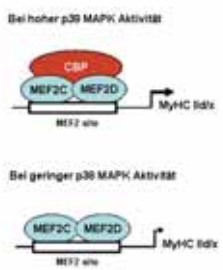
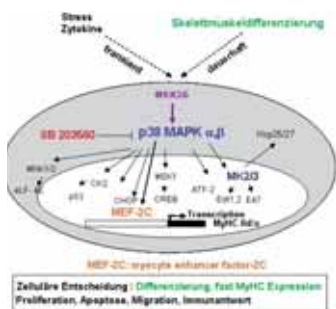


Abb. 3: Schematische Darstellung des p38 MAPK-Signalweges (links) und des Bindungskomplexes, der zur hohen Aktivität des schnellen MyHCIIId/x-Gens in unbehandelten Kontrollen (hohe p38 MAPK Aktivität) im Vergleich zu Ca²⁺-Ionophor A23187-behandelten (niedrige p38 MAPK Aktivität) Myotuben beiträgt (rechts).

Im adulten Skelettmuskel sind vom p38 MAPK-Signalweg bisher Beteiligungen an adaptiven Prozessen im Rahmen von Training bekannt. Ebenfalls spielen die p38 MAPK und die downstream liegenden MAPK-aktivierten Proteinkinasen 2 und 3 (MK2/3) bei stärkeren Muskelbewegungen eine Rolle, bei denen Radikalbildung in den Zellen stattfindet. Da jedoch in Skelettmuskelzellen durch den „alternativen“ Weg auch im ausdifferenzierten Muskel erhöhte p38 MAPK-Aktivität erhalten bleibt, sind Untersuchungen über eine stressunabhängige Funktion des p38 MAPK-Signalweges interessant. Die p38 MAPK Aktivität ist außerdem in schnellen Muskelfasern höher als in langsamen Fasern. Ein genauer molekularer Wirkungsmechanismus der p38 MAPK-induzierten und stressunabhängigen Genregulation des schnellen MyHCIIId/x Gens im adulten Muskel, bei dem die Rekrutierung des Koaktivators CBP (CREB-binding protein) an einen MEF2C/D (myocyte enhancer factor-2)-Bindungsstellenkomplex eine wichtige Rolle spielt, wurde kürzlich näher dargestellt (Abbildung 3). Ebenfalls ist, aufgrund der erhöhten p38 MAPK-Aktivität im ausdifferenzierten Muskel, auch eine stressunabhängige Funktion der downstream-Kinase MK2/3 denkbar. Damit stellt sich die Frage nach weiteren möglichen Fasertyp-spezifischen Unterschieden bei der stress-unabhängigen Funktion des p38 MAPK/MK2/3-Signalweges.

Weitere Analysen der Signaltransduktionswege sind für ein grundlegendes Verständnis der Fasertyp-spezifischen Genregulation erforderlich. Dabei sollen auch mögliche Cross-talks von Signalwegen

unter besonderer Berücksichtigung der Interaktion von Transkriptionsfaktoren mit transkriptionellen Kofaktoren (Koaktivatoren und -repressoren) sowie deren mögliche posttranslationelle Modifizierung, z. B. SUMOylierung, untersucht werden. Versuche in Zellkulturen werden durch MK2 und 3 knock-out-Tiermodelle ergänzt. Diese dienen zudem für Messungen physiologischer Muskelparameter an isolierten Fasern und der Bestimmung möglicher phänotypischer Merkmale.

Meissner JD, Umeda PK, Chang KC, Gros G, Scheibe RJ. Activation of the beta myosin heavy chain promoter by MEF-2D, MyoD, p300, and the calcineurin/NFATc1 pathway. *J Cell Physiol* 2007;211(1):138-48.

Meissner JD, Chang KC, Kubis HP, Nebreda AR, Gros G, Scheibe RJ. The p38alpha/beta mitogen-activated protein kinases mediate recruitment of CREB-binding protein to preserve fast myosin heavy chain IId/x gene activity in myotubes. *J Biol Chem* 2007;282(10):7265-75.

■ Projektleitung: Scheibe, Renate (Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.), Physiologische Chemie, Kraft, Theresa (Dr. rer. nat.), Molekular- und Zellphysiologie, Brandis, Almuth (Dr.med.), Pathologie, Groos, Stephanie (Dr.rer.); Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Die Signaltransduktionswege von c-Kit und verwandten Tyrosinkinasen

■ Projektleitung: Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr.); Förderung: DFG SFB 566

Identifizierung zelltypischer Signalmoleküle im TrkA-Signalweg mit Hilfe von Anti-Phosphotyrosin-Antikörpern und SH2-Domänen-Profilen

■ Projektleitung: Koch, Alexandra (Dr.rer. nat.); Förderung: DFG

MAPKAP Kinase 2 (MK2) in der Entzündungsantwort: Molekulare Mechanismen und Eignung als Zielstruktur für die Therapie

■ Projektleitung: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: DFG SFB 566

Biologische Funktion der MAPKAP Kinasen: Aktivierung, Scaffolding und Substrat-targeting des ERK3-MK5 Signalling Moduls

■ Projektleitung: Kotlyarov, Alexey (Dr. med.) Gaestel, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Involvement of the murine protein kinase MK3 in stress response and inflammation and analysis of MK2/MK3 double knockout mice.

■ Projektleitung: Ronkina, Natalia (Dr. rer. nat.) Gaestel, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Identifizierung von differentiell exprimierten Genen mittels DNA-Microarrays

■ Projektleitung: Kracht, Michael (Prof. Dr.) Gaestel, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: DFG SFB 566

Untersuchungen zur physiologischen Funktion der MAPK-aktivierten Proteinkinasen 2 und 2 (MK2/3) im Herzen von doppel-knockout-Mäusen

■ Projektleitung: Scheibe, Renate (Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Kotlyarov, Alexey, Physiologische Chemie, MHH; Meissner, J., Kraft, T., Molekular- und Zellphysiologie, MHH; Maier, L. (Prof. Dr.), Kardiologie und Pneumologie/Herzzentrum Georg-August-Universität Göttingen

Untersuchungen zur Struktur und Funktion möglicher SUMOylierungen von Transkriptionsfaktoren im Skelett-/Herzmuskel

■ Projektleitung: Scheibe, Renate (Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Niedenthal, Rainer (Dr. rer. nat.), Physiologische Chemie, MHH

Functional effects of SUMOylation on selected proteins involved in mitogenic signal transduction and cell cycle regulation using UFDS

■ Projektleitung: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.), Niedenthal, Rainer (Dr. rer. nat.); Förderung: Exzellenzinitiative REBIRTH

Stabilisierung von Cytokin-mRNAs durch den p38 MAP-Kinase Signalweg: Identifizierung von beteiligten Proteinen

■ Projektleitung: Holtmann, Helmut (Prof. Dr.); Förderung: DFG SFB 566

Molekularer Mechanismus der mRNA-Stabilisierung durch ultraviolettes Licht

■ Projektleitung: Holtmann, Helmut (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Deadenylierung, Polyadenylierung und Degradation von mRNA in Reaktion auf Zell-Stress

■ Projektleitung: Holtmann, Helmut (Prof. Dr.); Förderung: Land Niedersachsen

Untersuchungen zur Struktur und Funktion der SUMOylierung der MAPKAP Kinasen MK2, MK3 und MK5

■ Projektleitung: Niedenthal, Rainer (Dr. rer. nat.); Förderung: HiLF

Etablierung und Untersuchungen mit dem „Ubc9/substrate dimerisation-dependent SUMOylation“ (USDDS) System

■ Projektleitung: Niedenthal, Rainer (Dr. rer. nat.)

Etablierung der Trans-SUMOylierung zur Untersuchung von Protein-Protein Interaktionen und Untersuchungen zur Regulation der SUMOylierung durch MAP3 Kinasen

■ Projektleitung: Niedenthal, Rainer (Dr. rer. nat.)

Nervenzellrezeptoren clostridieller Neurotoxine

■ Projektleitung: Binz, Thomas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: H. Bigalke, Institut für Toxikologie der MHH; A.T. Brunger, Stanford University, Stanford, USA; Förderung: DFG

Protease/Substrat-Interaktionen clostridieller Neurotoxin L-Ketten

■ Projektleitung: Sikorra, Stefan (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: T. Galli, Institut Jacques Monod, Paris; Förderung: HiLF

Untersuchung der Funktion der SNARE-Proteine im vesikulären Transport

■ Projektleitung: Binz, Thomas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: T. Galli, Institut Jacques Monod, Paris, F; B. Davletov, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK

Originalpublikationen

Carney L, Pierce A, Rijnen M, Gonzalez Sanchez MB, Hamzah HG, Zhang L, Tamura T, Whetton AD. THOC5 couples M-CSF receptor signaling to transcription factor expression. *Cell.Signal.* 2009;21(2):309-316

del Rio ML, Rodriguez-Barbosa JI, Bölter J, Ballmaier M, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Jung S, Förster R. CX3CR1+ c-kit+ bone marrow cells give rise to CD103+ and CD103- dendritic cells with distinct functional properties. *J.Immunol.* 2008;181(9):6178-6188

El Bounkari O, Guria A, Klebba-Faerber S, Claussen M, Pieler T, Griffiths JR, Whetton AD, Koch A, Tamura T. Nuclear localization of the pre-mRNA associating protein THOC7 depends upon its direct interaction with Fms tyrosine kinase interacting protein (FMIP). *FEBS Lett.* 2009;583(1):13-18

Funding AT, Johansen C, Gaestel M, Bibby BM, Lilleholt LL, Kragballe K, Iversen L. Reduced Oxazolone-Induced Skin Inflammation in MAPKAP Kinase 2 Knockout Mice. *J.Invest.Dermatol.* 2009;129(4):891-898

Gaestel M. Specificity of signaling from MAPKs to MAPKAPKs: Kinases' Tango Nuevo. *Front.Biosci.* 2008;13:6050-6059

Hanke N, Meissner JD, Scheibe RJ, Endeward V, Gros G, Kubis HP. Metabolic transformation of rabbit skeletal muscle cells in primary culture in response to low glucose. *Biochim.Biophys.Acta - Mol Cel Res* 2008;1783(5):813-825

Koch A, Scherr M, Breyer B, Mancini A, Kardinal C, Battmer K, Eder M, Tamura T. Inhibition of Abl tyrosine kinase enhances nerve growth factor-mediated signaling in Bcr-Abl transformed cells via the alteration of signaling complex and the receptor turnover. *Oncogene* 2008;27(34):4678-4689

Lucchesi W, Brady G, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Russ R, Farrell PJ. Differential gene regulation by Epstein-Barr virus Type 1 and Type 2 EBNA2. *J.Virol.* 2008;82(15):7456-7466

Mendoza H, Campbell DG, Burness K, Hastie J, Ronkina N, Shim JH, Arthur J SC, Davis RJ, Gaestel M, Johnson GL, Ghosh S, Cohen P. Roles for TAB1

- in regulating the IL-1-dependent phosphorylation of the TAB3 regulatory subunit and activity of the TAK1 complex. *Biochem.J.* 2008;409:711-722
- Park JK, Ronkina N, Höft A, Prohl C, Menne J, Gaestel M, Haller H, Meier M. Deletion of MK2 signalling in vivo inhibits small Hsp phosphorylation but not diabetic nephropathy. *Nephrol.Dial. Transplant.* 2008;23(6):1844-1853
- Pierce A, Carney L, Hamza HG, Griffiths JR, Zhang L, Whetton BA, Gonzalez Sanchez MB, Tamura T, Sternberg D, Whetton AD. THOC5 spliceosome protein: a target for leukaemogenic tyrosine kinases that affects inositol lipid turnover. *Br.J.Haematol.* 2008;141(5):641-650
- Ronkina N, Kotlyarov A, Gaestel M. MK2 and MK3 - a pair of isoenzymes? *Front.Biosci.* 2008;13:5511-5521
- Scheibe RJ, Mundhenk K, Becker T, Hallerdei J, Waheed A, Shah GN, Sly WS, Gros G, Wetzell P. Carbonic anhydrases IV and IX: subcellular localization and functional role in mouse skeletal muscle. *Am.J.Physiol.Cell.Physiol.* 2008;294(2):C402-12
- Sikorra S, Henke T, Galli T, Binz T. Substrate recognition mechanism of VAMP/synaptobrevin-cleaving clostridial neurotoxins. *J.Biol.Chem.* 2008;283(30):21145-21152
- Thakar K, Niedenthal R, Okaz E, Franken S, Jakobs A, Gupta S, Kelm S, Dietz F. SUMOylation of the hepatoma-derived growth factor negatively influences its binding to chromatin. *FEBS J.* 2008;275(7):1411-1426
- Thomas T, Hitti E, Kotlyarov A, Potschka H, Gaestel M. MAP-kinase-activated protein kinase 2 expression and activity is induced after neuronal depolarization. *Eur.J.Neurosci.* 2008;28(4):642-654
- Thomas T, Timmer M, Cesnulevicius K, Hitti E, Kotlyarov A, Gaestel M. MAPKAP kinase 2-deficiency prevents neurons from cell death by reducing neuroinflammation - relevance in a mouse model of Parkinson's disease. *J.Neurochem.* 2008;105(5):2039-2052
- Tossidou I, Dangers M, Koch A, Brandt DT, Schiffer M, Kardinal C. Tyrosine phosphatase SHP-2 is a regulator of p27(Kip1) tyrosine phosphorylation. *Cell.Cycle* 2008;7(24):3858-3868
- Wolter S, Doerrie A, Weber A, Schneider H, Hoffmann E, von der Ohe J, Bakiri L, Wagner EF, Resch K, Kracht M. c-Jun controls histone modifications, NF- κ B recruitment and RNA polymerase II function to activate the ccl2 gene. *Mol.Cell.Biol.* 2008;28(13):4407-4423
- Wueller S, Radtke S, Yang X, Gaestel M, Schaper F, Hermanns H. Cross-regulation of cytokine signaling: Pro-inflammatory cytokines restrict IL-6 signaling through receptor internalization and degradation. *Eur.J.Pediatr.* 2008;167(3):362-362
- Zaru R, Ronkina N, Gaestel M, Simon J, Arthur C, Watts C. The MAPK-activated kinase Rsk controls an acute Toll-like receptor signaling response in dendritic cells and is activated through two distinct pathways (vol 8, pg 1227, 2007). *Nat. Immunol.* 2008;9(1):105-105

Buchbeiträge, Monografien

Niedenthal R. Enhanced Detection of In Vivo SUMO Conjugation by Ubc9 Fusion-Dependent SUMOylation (UFDS). In:Ulrich HD. [Hrsg.]:SUMO protocols.-Totowa, NJ:Humana Press [u.a.], 2009. S.63-79-(Methods in molecular biology; 497)

Abstracts

2008 wurden 14 Abstracts publiziert.

Promotionen

Stefan Mahrhold (Dr. rer. nat.): Identifizierung neuronaler Proteinrezeptoren clostridieller Neurotoxine.

Jessica Schwermann: Experimental approaches to understand the function of MAPKAP kinase MK2 by identification and further characterisation of its substrates and interacting proteins.

Stefan Sikorra (Dr. rer. nat.): Charakterisierung der Substratspezifität clostridieller Neurotoxine.

Master

Jana Albrecht (Biomedizin): Kontrolle der Degradation von mRNAs mit AU-reichen Elementen durch die Proteine TTP, KSRP und HuR.

Diplome

Lisa Bohlmann: Untersuchungen zur Rolle der MAPKAP-Kinasen in Tumorgenese und Proliferation.

Tianlai Shi: Charakterisierung der Proteinkinase MAK-2 in *Caenorhabditis elegans*.

Stipendien

Ratnesh Kumar Srivastav: Stipendium der Hannover Biomedical Research School.

Stefan Jutzi (cand. med.): Stipendium im Rahmen der strukturierten Doktorandenausbildung der MHH.

Simon Lucca (cand. med.): Stipendium im Rahmen der strukturierten Doktorandenausbildung der MHH

Sheetal Ramachandra; Stipendium der Hannover Biomedical Research School.

Wissenschaftspreise

Alexandra Koch (Dr.): Vortragspreis des HiLF-Symposiums

Weitere Tätigkeiten

Gaestel, Matthias (Prof. Dr.): Sondergutachter der DFG, Gutachter für Deutsche Krebshilfe, EMBO, Wellcome Foundation (UK), Alliance for Cellular Signalling (Nature), Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, Wissenschaftsfond Österreich, Health Research Awards (Irland) und diverse Zeitschriften. Managing Editor: *Frontiers in Biosciences*; Editorial Advisory Board Member: *Current Medicinal Chemistry*; Consulting Editor: *J. Leukocyte Biology*.

Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr.): Gutachter für die Human Frontier Science Foundation.

Holtmann, Helmut (Prof. Dr.): Sondergutachter der DFG, Gutachter für MINERVA (Max-Planck-Gesellschaft), Medical Research Council (UK), German-Israeli Foundation, Israel Science Foundation und diverse Zeitschriften.

Institut für Zelluläre Chemie

■ Direktor: Prof. Dr. Rita Gerardy-Schahn

Tel.: 0511 / 532-9801 • E-Mail: gerardy-schahn.rita@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zellulaere_chemie.html

Forschungsprofil

Die wissenschaftlichen Themen am Institut für Zelluläre Chemie werden durch das Interesse an der Biosynthese und Funktion zellulärer Glykokonjugate gebündelt. Als Glykokalyx (über Proteine oder Lipide gebunden) bilden die Zucker den äußeren Saum der tierischen Zelle und im Wesentlichen das „Vokabular“, mit dessen Hilfe die Zelle in Kommunikation mit ihrer Umgebung tritt. Veränderungen im Glykosylierungsmuster können schnell erreicht werden und begleiten die Steuerung zahlreicher (mit hoher Wahrscheinlichkeit aller) biologischen Prozesse. Einige Beispiele in Vertebraten sind: die Ausbildung ontogenetischer Muster, Adhärenz und Wanderung von Entzündungs- und Nervenzellen, Entwicklung und Vermehrung von Tumorzellen. Im letzteren Falle werden Glykotope auch genutzt, um „Tarnkappen“ auszubilden, welche die Tumorzellen vor dem Immunsystem schützen. Schließlich ist die Empfindlichkeit eines Organismus für Pathogene im Wesentlichen über die anwesenden Zuckerdeterminanten bestimmt.

Einen Fokus der Forschungsaktivitäten des Instituts bildet die Darstellung von Glykosylierungswegen im Verlauf zellulärer Entwicklungsprogramme, um so biologische Schalter zu definieren, über deren Beeinflussung das Differenzierungsprogramm von Zellen unterbrochen, in seiner Richtung verändert, oder, wie im Falle regenerativer Vorgänge gefordert, umgekehrt werden kann. In einem zweiten Schwerpunkt, der Glykoparasitologie, steht die Darstellung von Unterschieden in den Glykosylierungswegen von Wirt und eukaryontischen Pathogenen (*Aspergillus fumigatus*; *Leishmania major*) im Mittelpunkt. Mit der Aufdeckung von Unterschieden sollen Zielstrukturen für den therapeutischen Angriff definiert werden. Ein dritter Schwerpunkt widmet sich dem Studium der Evolution von Bakteriophagen. Studienobjekte sind dabei Phagen, die bekapselte humanpathogene Bakterien befallen. Die Enzyme, welche die Spezifität dieser Phagen definieren, sind von großem Interesse in biotechnologischen und biochemischen Anwendungsgebieten. Neben dem Erkenntnisgewinn zur Entwicklung von Wirtsspezifitäten besteht ebenso das langfristige Ziel in der Erarbeitung neuer, Phagen-basierter Therapiekonzepte zur Bekämpfung bakterieller Infektionen.

Forschungsprojekte

Immer an der Kette lang. Die Beschreibung von Prozessivität in löslichen Polysialinsäurespezifischen Endosialidasen

Als Polysialinsäure (polySia) bezeichnet man ein lineares Homopolymer, welches aus dem für die tierische Zelle essentiellen Zucker Sialinsäure aufgebaut ist. Über α 2,8-glykosidische Bindungen sind

die monomeren Sialinsäurebausteine miteinander verbunden. PolySia findet sich in Vertebraten als eine hochspezifische posttranslationale Modifikation des Neuralen Zelladhäsionsmoleküls NCAM. PolySia ist eine Struktur mit einem breiten Spektrum an zellulären Effekten. Mit einer Kettenlänge von mehr als 130 negativ geladenen Resten bildet die polySia durch ihre hohe Wasserbindungskapazität eine voluminöse Struktur, welche ihr Trägerprotein – das Neurale Zelladhäsionsmolekül NCAM – buchstäblich verdeckt. Die Anwesenheit der polySia, angeheftet an das Adhäsionsmolekül NCAM, wirkt demnach der Ausbildung stabiler Zell-Zell-Kontakte entgegen. Entsprechend konnte gezeigt werden, dass polySia immer dann auftritt, wenn von neuronalen Zellen Bewegung (Motilität) gefordert ist. Vor allem während der Ontogenese spielt die durch polySia geförderte Motilität eine große Rolle, die am besten im Rahmen der Gehirnentwicklung untersucht ist. Knockout-Mäuse, denen polySia fehlt, zeigen drastische Defizite in der neuronalen Entwicklung. Kommissurale Fasertrakte werden nicht ausgebildet und Hirnareale mit hoher Zellmigration (z.B. der rostrale Migrationsweg, auf dem neuronale Vorläufer aus der subventrikulären Zone in den olfaktorischen Bulbus einwandern) sind anatomisch stark verändert. Die Schwere der Defekte führt dazu, dass mehr als 80% der polySia-negativen Tiere die 4. Lebenswoche nicht erreichen. Im adulten Gehirn wird polySia benötigt, um Plastizität d.h. Veränderungen im Zusammenhang mit Lern- und Gedächtnisleistungen sowie im Zusammenhang mit z.B. regenerativen Vorgängen zu erhalten.

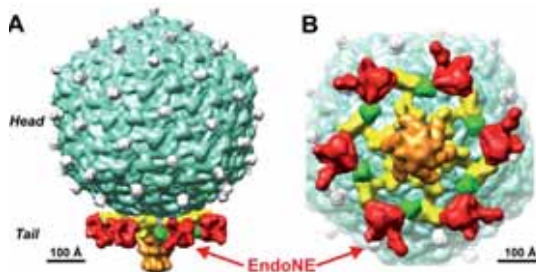


Abb. 1: 3D-Struktur des Bakteriophagen K1E in Seitenansicht (A) und Endansicht (B). Die kombinierte Kryo-Elektronen-mikroskopische Karte zeigt den 5-fach symmetrischen Kopf (Head) und den 6-fach symmetrischen Injektionsapparat (Tail). Die Endosialidase (EndoNE) ist in rot dargestellt (modifiziert aus Lit. 2).

Der polySia kommt darüber hinaus eine wichtige pathophysiologische Funktion zu, da sie einen Marker für verschiedene aggressive Tumore neuroektodermalen Ursprungs darstellt. Die Tumorzellen nutzen die Eigenschaften der polySia, um Zell-Zell-Kontakte abzuschwächen und auf diese Weise die Ablösung einzelner Zellen vom Primärtumor zu erleichtern – der erste Schritt in der Metastasenbildung. Darüber hinaus erhöht die polySia die Halbwertszeit der Tumorzellen in der Zirkulation, da tumorspezifische Antigene durch die immunologisch inerte polySia abgeschirmt werden.

Den Tarneffekt der polySia nutzen auch neuroinvasive Bakterien wie *Escherichia coli* K1 oder *Neisseria meningitidis* Serogruppe B, verbreitete Erreger von Sepsis und Meningitis. Diese Pathogene umgehen geschickt das Immunsystem des Wirts, indem sie immunologisch relevante Strukturen mit einer dichten polySia-Kapsel verdecken. Die polySia-Kapsel stellt daher einen bedeutenden Virulenzfaktor dieser Bakterien dar. Gleichzeitig dient die ausgedehnte Kapsel den Bakterien außerhalb des Wirts als Schutzmantel vor Angriffen durch Bakteriophagen. Allerdings haben sich *E. coli* K1 spezifische Phagen entwickelt, die mit sogenannten Tailspikes ausgerüstet die polySia-Kapsel spezifisch binden und degradieren können [1].

Diese Endosialidasen (in Abb. 1A und B als rote Strukturen sichtbar) sind bisher die einzigen bekannten Enzyme, die α 2,8-verknüpfte polySia spalten können. Dabei hydrolysieren sie ausschließlich glykosidische Bindungen innerhalb des Polymers und stellen aufgrund ihrer strikten Substratspezifität ein breit eingesetztes Werkzeug in der Polysialinsäureforschung dar. Diverse Studien demonstrieren zudem das therapeutische und diagnostische Potential dieser Enzyme. So konnte durch Applikation von Endosialidase im Tiermodell (i) die Manifestation einer E. coli K1 Meningitis um 90% und (ii) das Metastatisierungspotential eines Rhabdomyosarkoms auf etwa die Hälfte der Kontrollgruppe gesenkt werden.

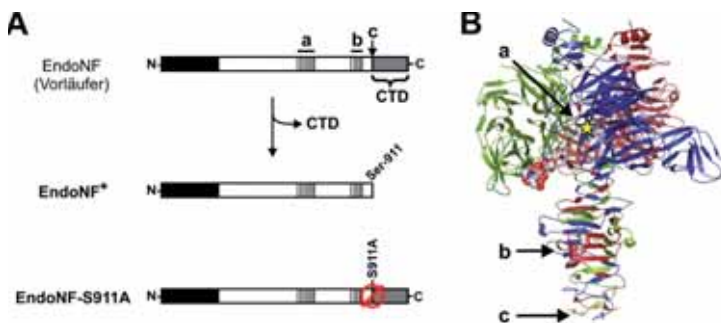


Abb. 2: A, schematische Darstellung der modularen Proteinarchitektur und proteolytischen Reifung am Beispiel der Endosialidase des Coliphagen K1F (EndoNF). Das EndoNF-Vorläuferprotein wird an einem hoch konservierten Serinrest (Ser-911) proteolytisch gespalten (c), es entsteht die reife EndoNF*. Austausch des Ser-911 gegen Alanin verhindert die Spaltung (durchgestrichener roter Kreis in EndoNF-S911A). Die N terminale Domäne zur Verankerung der Endosialidase am Phagen ist in schwarz dargestellt. Der katalytische Teil ist als offener Balken gezeigt, die proteolytisch abgespaltene C-terminale Chaperon-Domäne in grau. Das aktive Zentrum (a) und die Sialinsäure-Bindungsstelle (b) sind grau-schwarz schraffiert dargestellt. B, Homotrimer der EndoNF* (Aminosäuren 245-911) mit den Monomeren in grün, rot und blau (aus Lit. 6, modifiziert aus Lit. 4). Das aktive Zentrum der blauen Untereinheit (a) ist schematisch durch einen Stern markiert. Die in der β -Fass-Domäne der grünen Untereinheit und in der β -Prisma-Domäne der roten Untereinheit gebundenen Di-sialinsäure bzw. Sialinsäure (b) sind als Kugelmodell dargestellt. Das ‚c‘ markiert die proteolytische Spaltstelle (Ser-911).

In einer Kooperation mit Prof. Petr Leiman (EPFL, Schweiz) konnte die dreidimensionale Struktur von zwei verschiedenen K1-Bakteriophagen mittels Kryo-Elektronenmikroskopie rekonstruiert werden (Abbildung 1A und B zeigt als Beispiel den Phagen K1E). Die Endosialidasen (EndoNE) sind in sechs Kopien als Tailspikes am Infektionsapparat der Bakteriophagen lokalisiert [2]. Wie wir in einer umfassenden Genomanalyse unterschiedlicher K1-Bakteriophagen zeigen konnten, sind die einzelnen K1-Bakteriophagen aus verschiedenen Vorläuferphagen hervorgegangen. Die K1-Spezifität wurde durch Insertion eines Endosialidasegens an den entsprechenden Tailspike-Genloкус erworben [3].

Insgesamt weisen Endosialidasen eine modulare Proteinarchitektur (Baukastenprinzip) auf, die sich in drei Teile gliedern lässt (Abb. 2A: Endosialidase F). Eine N-terminale Domäne ist verantwortlich für die Verankerung des Enzyms am jeweiligen Bakteriophagen. Dieses Element wurde vom Tailspike des Vorläuferphagen übernommen. Auf diese Weise konnte nach Insertion des Endosialidasegens die übrige Phagenarchitektur aufrechterhalten werden [3]. Der zweite, katalytische Teil der Endosialidasen ist hoch konserviert und beinhaltet das aktive Zentrum sowie weitere Substratbindungsstellen [1, 4]. Das dritte Element, die C-terminale Domäne, ist essentiell für die Faltung und Komplexbildung des katalytischen Teils [1, 5].

In Zusammenarbeit mit Prof. Ralf Ficner, Universität Göttingen, ist es uns im Jahre 2004 erstmals gelungen, die Röntgenkristallstruktur des katalytischen Teils einer Endosialidase (EndoNF) aufzuklären [4]. Die Struktur stellt ein komplexes Molekül dar und zeigte, dass auch der katalytische Teil nach einem Baukastenprinzip aufgebaut ist und ein chimäres Protein darstellt. Mit der Aufklärung der Kristallstruktur der EndoNF konnte gezeigt werden, wie durch Neukombination etablierter Strukturmodule aus anderen Proteinen die Grundlage für die Entwicklung einzigartiger Funktionen gelegt werden kann.

In Abb. 2B ist das Homotrimer des katalytischen Teils von EndoNF dargestellt. Der an einen Pilz erinnernde Umriss des Moleküls impliziert eine Unterteilung in Hut- und Stielregion. Die Hutregion enthält Strukturelemente wie sie charakteristisch für Exosialidasen sind („6-blättriger β -Propeller“ mit aktivem Zentrum ‚a‘ in Abb. 2B, durch einen gelben Stern markiert), während die Stielregion Elemente aufweist („Triple β -Helix“ und „Triple β -Prisma“), die bisher lediglich für Tailspike-Proteine von anderen Bakteriophagen beschrieben wurden. Dieser Bereich des Trimers ist durch eine Vielzahl intramolekularer Kontakte zwischen den drei Untereinheiten gekennzeichnet, die zu einer außergewöhnlich hohen (kinetischen) Stabilität des trimeren Proteinkomplexes führen. Neben seiner stabilisierenden Funktion konnte durch Kokristallisation mit oligomerer Sialinsäure auch eine Beteiligung des Stielbereichs an der Substratbindung gezeigt werden („b“ in Abb. 2B).

Um die hohe Komplexstabilität des Proteins zu erreichen, ist die Anwesenheit der bereits erwähnten C-terminalen Domäne (CTD) während des posttranslationalen Faltungsprozesses nötig. Die Biosynthese des katalytischen Teils ohne CTD führt zu unspezifischen, unlöslichen Proteinaggregaten. Auch die Koexpression von katalytischem Teil und CTD kann dieses Faltungsdefizit nicht umgehen [1]. Interessanterweise weist die CTD Sequenz-Übereinstimmungen mit den C-terminalen Bereichen anderer Tailspike-Proteine gänzlich unterschiedlicher Bakteriophagen auf. Wir konnten zeigen, dass in vier hoch konservierten Aminosäurepositionen innerhalb der CTD ein einzelner Austausch gegen Alanin ausreichend ist, um die Faltungsfunktion der CTD in EndoNF und in anderen Tailspike-Proteinen zu zerstören. Entsprechend war es möglich, die CTD verschiedener Proteine gegeneinander auszutauschen. Die chimären Proteine wurden stabil zu Trimeren gefaltet und EndoNF-Fusionsproteine zeigten enzymatische Aktivität, die sich nicht signifikant von der der Wildtyp-EndoNF unterschied. Mit der CTD konnten damit wir ein neuartiges, intramolekulares Chaperon beschreiben, welches in unterschiedlichen Bakteriophagen als Faltungshelfer genutzt wird [5].

Darüber hinaus wird die CTD in allen untersuchten Proteinen nach Abschluss des Faltungsprozesses vom katalytischen Teil abgespalten. Die Spaltung erfolgt proteolytisch an einem hoch konservierten Serinrest (Ser-911 in EndoNF, ‚c‘ in Abb. 2). Ein Austausch dieses Serinrestes gegen Alanin verhindert die proteolytische Spaltung, jedoch nicht die Faltung der aktiven Enzymkomplexe [1, 5]. Mit Hilfe der nicht-spaltbaren Serin-Mutante konnten wir für EndoNF zeigen, dass die Freisetzung der CTD vom reifen Enzym notwendig ist, um kinetisch stabile Proteinkomplexe zu erhalten, d.h. die katalytische Domäne in einen Zustand zu überführen, in dem das Protein unter Normalbedingungen nicht mehr entfaltet werden kann [5]. Kinetisch stabile Proteine besitzen theoretische Halbwertszeiten von bis zu mehreren hundert Jahren.

In einer kürzlich im Journal of Biological Chemistry veröffentlichten Studie haben wir die Frage nach der Bedeutung der CTD für die Funktion der katalytischen Domäne der EndoNF weiterverfolgt

und konnten zeigen, dass durch die Abspaltung der CTD dem katalytischen Teil der EndoNF eine neue Eigenschaft verliehen wird: die Degradation der polySia in einer prozessiven Arbeitsweise. Prozessivität bedeutet, dass das Enzym während mehrerer katalytischer Schritte an seinem polymeren Substrat gebunden bleibt – quasi nach dem ersten Assoziationsschritt an der polySia-Kette entlang gleitet. Aus elektronenmikroskopischen Aufnahmen ist bekannt, dass Bakteriophagen die bakterielle Kapsel gerichtet durchdringen und sich auf diese Weise eine Art Tunnel schaffen. Bisher hat man angenommen, dass dies vor allem durch das Zusammenspiel der sechs Kopien der Tailspike-Proteine am Phagen bewerkstelligt wird. Wir konnten erstmals anhand von EndoNF demonstrieren, dass das einzelne Tailspike-Protein per se prozessiv ist. Prozessivität wird häufig nicht durch ein einzelnes Protein vermittelt sondern braucht eine Reihe von Kofaktoren, die am Aufbau eines prozessiven Komplexes beteiligt sind, wie im Falle der DNA-Polymerase. Andererseits kann Prozessivität aber auch mit Hilfe von zusätzlichen Substratbindungsstellen in tiefen Furchen des Enzyms oder durch Festhalten des polymeren Substrates in einer tunnelartigen Struktur erreicht werden. Dies trifft z.B. für Enzyme zu, die an unlöslichen, teils kristallinen Substraten wie Cellulose oder Chitin aktiv sind. Eine etwas andere Situation stellt sich in der EndoNF dar, da das Enzym auch am gelösten Substrat polySia Prozessivität

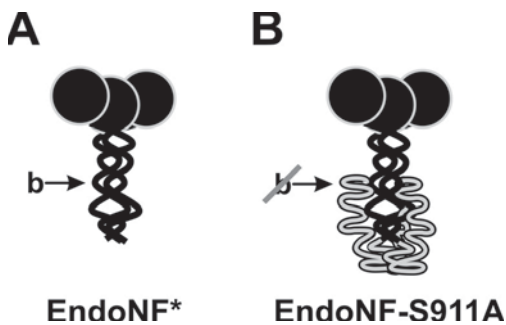


Abb. 3: Faltungsmodell: Einfluss der CTD auf die Sialinsäure-Bindungsstelle b. Schematische Darstellung von EndoNF-Varianten mit dem β -Propeller als schwarzer Kreis, der Stielregion als schwarze Kurve und der CTD als graue Kurve. A, Die prozessierte EndoNF* mit korrekt gefaltetem Stiel (die Bindungsstelle b ist durch einen Pfeil markiert). Faltungsmodell „Wickel“ für die nicht-spaltbare Serinmutante (modifiziert aus Lit. 6).

zeigt. Erreicht wird die Prozessivität durch zwei Enzymeigenschaften: (i) Das Enzym ist ein funktionelles Trimer, in dem die einzelnen Untereinheiten kooperieren. (ii) Pro Untereinheit existieren neben dem aktiven Zentrum zwei Substrat-Bindungsstellen, welche das Substrat am Enzym gebunden halten und zwischen den einzelnen katalytischen Reaktionen ein Weitergleiten ermöglichen. In unserer Arbeit konnten wir darstellen, dass die in der Stielregion der EndoNF lokalisierten Bindungsstellen (b') von besonderer Bedeutung für den prozessiven Charakter des Enzymes ist. Die selektive Zerstörung dieser Bindungsstellen führt zu einer drastischen Reduktion der Prozessivität. Ein ähnliches Bild erhielten wir auch für die oben erwähnte nichtspaltbare Serinmutante, bei der ebenfalls die Prozessivität stark reduziert ist. Aus unterschiedlichen Aktivitäts- und Bindungsassays konnten wir ein Modell ableiten, nach dem die CTD in der Serinmutante die Bindungsstelle b' in der Stielregion verdeckt (Abb. 3).

Insgesamt verdeutlicht diese Arbeit am Beispiel der Endosialidasen, wie durch die Neukombination unterschiedlicher Proteindomänen völlig neue Funktionen und Wirkungsweisen entstehen können, da Prozessivität erst durch das einzigartige intramolekulare Zusammenspiel von Substratbindungsstellen und aktivem Zentrum ermöglicht wird, wie sie in Endosialidasen zu finden ist [6].

Mit unseren Arbeiten haben wir ein großes Set an Varianten der EndoNF generiert, welche aufgrund unterschiedlicher enzymatischer Aktivitäten und Bindungseigenschaften das Spektrum an verfügbaren Werkzeugen in der Polysialinsäureforschung deutlich erweitern. Dabei sind vor allem die inaktiven Varianten hervorzuheben, die als artifizielle Lektine mit hoher Spezifität und Affinität (2 nM) polySia binden.

Literaturzitate:

[1] Mühlenhoff, M., Stummeyer, K., Grove, M., Sauerborn, M., and Gerardy-Schahn, R. (2003) *J. Biol. Chem.* 278, 12634–12644.

[2] Leiman, P. G., Battisti, A. J., Bowman, V. D., Stummeyer, K., Mühlenhoff, M., Gerardy-Schahn, R., Scholl, D., and Molineux, I. J. (2007) *J. Mol. Biol.* 371, 836–849.

[3] Stummeyer, K., Schwarzer, D., Claus, H., Vogel, U., Gerardy-Schahn, R., and Mühlenhoff, M. (2006) *Mol. Microbiol.* 60, 1123–1135.

[4] Stummeyer, K., Dickmanns, A., Mühlenhoff, M., Gerardy-Schahn, R., and Ficner, R. (2005) *Nat. Struct. Mol. Biol.* 12, 90–96.

[5] Schwarzer, D., Stummeyer, K., Gerardy-Schahn, R., and Mühlenhoff, M. (2007) *J. Biol. Chem.* 282, 2821–2831.

[6] Schwarzer, D., Stummeyer, K., Haselhorst, T., Freiburger, F., Rode, B., Grove, M., Scheper, T., von Itzstein, M., Mühlenhoff, M., and Gerardy-Schahn, R. (2009) *J. Biol. Chem.* (im Druck).

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Ficner, Ralf (Prof. Dr.) Universität Göttingen; von Itzstein, Mark (Prof. Dr.) Institute for Glycomics, Griffith University, Australien; Leiman, Petr (Prof. Dr.), EPFL, Lausanne, Schweiz; Förderung: DFG-Forschergruppe

Weitere Forschungsprojekte

Rebirth: Regenerative Biology and Reconstructive Therapy. Junior Research Group zum Thema: "Glycomics"

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr.) Kardiologie; Wuhrer, Manfred (Dr. rer. nat.), Universität Leiden, Niederlande; Förderung: DFG-Exzellenz-Cluster

Polysialinsäure: Evaluation eines neuen Werkstoffs als Gerüstsubstanz für die Herstellung artifizierender Gewebe. Teilprojekt zum Thema: „Koordination der Forschergruppe und Strukturierung des Aus- und Weiterbildungsprogramms“

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Grothe, Claudia (Prof. Dr.), Neuroanatomie; Scheper, Thomas (Prof. Dr.), Kasper, Cornelia (PD Dr.), Technische Chemie, Leibniz-Universität; Kirschning, Andreas (Prof. Dr.) Organische Chemie, Leibnizuniversität; Behrens, Peter (Prof. Dr.), Anorganische Chemie, Leibniz-Universität; Schuster, Robert (Prof. Dr.) Deutsches Institut für Kautschuktechnologie; Förderung: DFG-Forschergruppe

Polysialinsäure: Evaluation eines neuen Werkstoffs als Gerüstsubstanz für die Herstellung artifiziereller Gewebe. Teilprojekt zum Thema: „Biotechnological production; protein engineering“

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Grothe, Claudia (Prof.Dr.) Neuroanatomie; Scheper, Thomas (Prof. Dr.), Kasper, Cornelia (PD Dr.), Technische Chemie, Leibniz-Universität; Kirschning, Andreas (Prof. Dr.), Organische Chemie, Leibnizuniversität; Behrens, Peter (Prof. Dr.) Anorganische Chemie, Leibniz-Universität; Schuster, Robert (Prof. Dr.), Deutsches Institut für Kautschuktechnologie; Förderung: DFG-Forschergruppe

Polysialinsäure: Evaluation eines neuen Werkstoffs als Gerüstsubstanz für die Herstellung artifiziereller Gewebe. Teilprojekt zum Thema: „Towards 3rd generation scaffolds: Enzyme design for in-vitro production of natural and functionalized PolySia“

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Grothe, Claudia (Prof.Dr.) Neuroanatomie; Scheper, Thomas (Prof. Dr.), Kasper, Cornelia (PD Dr.), Technische Chemie, Leibniz-Universität; Kirschning, Andreas (Prof. Dr.), Organische Chemie, Leibnizuniversität; Behrens, Peter (Prof. Dr.) Anorganische Chemie, Leibniz-Universität; Schuster, Robert (Prof. Dr.), Deutsches Institut für Kautschuktechnologie; von Itzstein, Mark (Prof. Dr.), Institute for Glycomics, Griffith University, Australien; Förderung: DFG-Forschergruppe

PROMEMORIA “From cell-cell recognition to memory formation. New strategies for the treatment of dysfunctional plasticity, learning and memory”

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sandi, Carmen (Prof. Dr.) Brain Mind Institute, Lausanne, Schweiz; Förderung: EU Teilprojekt im Rahmen eines Integrated Projects (IP).

Studies on the significance of nuclear localisation of the murine CMP-N-acetylneuraminic acid synthetase

■ Projektleitung: Münster-Kühnel, Anja (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schiffer, Mario (PD Dr.) Nephrologie; Ficner, Ralf (Prof. Dr.), Universität Göttingen; von Itzstein, Mark (Prof. Dr.), Institute for Glycomics, Griffith University, Australien; Förderung: DFG-Normalverfahren

Funktionelle Charakterisierung der Polysialinsäure-modifizierenden O Acetyltransferasen von Neisseria meningitidis und Escherichia coli K1

■ Projektleitung: Mühlenhoff, Martina (Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Vogel, Ulrich (Prof. Dr.) Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Universität Würzburg; Förderung: DFG-Normalverfahren

Regulation des Wachstums- und Metastasierungspotentials von Neuroblastomen durch Expression und Modifikation des neuronalen Zelladhäsionsmoleküls (NCAM)

■ Projektleitung: Mühlenhoff, Martina (Dr. rer.nat.), Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr.); Kooperations-

partner: Glüer, Sylvia (Prof. Dr.), Kinderchirurgie; Schumacher, Udo (Prof. Dr.) Anatomie II, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Förderung: Deutsche Krebshilfe im Rahmen des Förderschwerpunkts „Zelladhäsion, Invasion und Metastasierung: Molekulare Grundlagen und klinische Bedeutung bei der Tumorprogression“

„Regeneration und Adaption im kardiovaskulären System: Molekulare Signalwege und Mechanismen“ Teilprojekt: „Funktion und Regulation des Sialoms in adaptiven, inflammatorischen und regenerativen Prozessen des Myokards“

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.), Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Crocker, Paul (Prof. Dr.) College of Life Sciences, University of Dundee, UK; Schumacher, Udo (Prof. Dr.) Anatomie II, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Kelm, Soerge (Prof. Dr.), Universität Bremen; Förderung: DFG-Klinische-Forschergruppe

Role of polysialic acid and NCAM in mesencephalic stem cell development in vivo and in vitro

■ Projektleitung: Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Grothe, Claudia (Prof. Dr.) Neuroanatomie; Förderung: PhD-Programm des Zentrums für Systemische Neurowissenschaften Hannover (ZSN)

Identification and characterisation of UDP-galactofuranose transporter from the human pathogens *Leishmania major* and *Aspergillus fumigatus*

■ Projektleitung: Routier, Françoise (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, Dirk (Dr.), Gynäkologie; Förderung: DFG-Normalverfahren

Enzymological and structural characterisation of the capsule polymerases from *Neisseria meningitidis* serogroup W-135 and Y

■ Projektleitung: Stummeyer, Katharina (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Vogel, Ulrich (Prof. Dr.) Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Universität Würzburg; von Itzstein, Mark (Prof. Dr.), Institute for Glycomics, Griffith University, Australien; Förderung: HiLF

Originalpublikationen

Bakker H, Routier F, Ashikov A, Neumann D, Bosch D, Gerardy-Schahn R. A CMP-sialic acid transporter cloned from *Arabidopsis thaliana*. *Carbohydr. Res.* 2008;343(12):2148-2152

Berski S, van Bergeijk J, Schwarzer D, Stark Y, Kasper C, Scheper T, Grothe C, Gerardy-Schahn R, Kirschning A, Dräger G. Synthesis and Biological Evaluation of a Polysialic Acid-Based Hydrogel as Enzymatically

Degradable Scaffold Material for Tissue Engineering. *Biomacromolecules* 2008;9(9):2353-2359

Caffaro CE, Luhn K, Bakker H, Vestweber D, Samuelson J, Berninsone P, Hirschberg CB. A single *Caenorhabditis elegans* Golgi apparatus-type transporter of UDP-glucose, UDP-galactose, UDP-N-acetylglucosamine, and UDP-N-acetylgalactosamine. *Biochemistry* 2008;47(14):4337-4344

Drake PM, Nathan JK, Stock CM, Chang PV, Muench MO, Nakata D, Reader JR, Gip P, Golden KP, Weinhold B, Gerardy-Schahn R, Troy F A 2nd, Bertozzi CR. Polysialic acid, a glycan with highly restricted expression, is found on human and murine leukocytes and modulates immune responses. *J.Immunol.* 2008;181(10):6850-6858

Haile Y, Berski S, Dräger G, Nobre A, Stummeyer K, Gerardy-Schahn R, Grothe C. The effect of modified polysialic acid based hydrogels on the adhesion and viability of primary neurons and glial cells. *Biomaterials* 2008;29(12):1880-1891

Hartlieb S, Günzel A, Gerardy-Schahn R, Münster-Kühnel AK, Kirschning A, Dräger G. Chemoenzymatic synthesis of CMP-N-acetyl-7-fluoro-7-deoxy-neuraminic acid. *Carbohydr.Res.* 2008; 343(12):2075-2082

Jungnickel J, Brämer C, Bronzlik P, Lipokatic-Takacs E, Weinhold B, Gerardy-Schahn R, Grothe C. Level and localization of polysialic acid is critical for early peripheral nerve regeneration. *Mol.Cell.Neurosci.* 2008;doi:10.1016/j.mcn.2008.12.003

Koutsoudaki PN, Skripuletz T, Gudi V, Moharreggh-Khiabani D, Hildebrandt H, Trebst C, Stangel M. Demyelination of the hippocampus is prominent in the cuprizone model. *Neurosci.Lett.* 2009; 451(1):83-88

Pekcec A, Fuest C, Mühlhoff M, Gerardy-Schahn R, Potschka H. Targeting epileptogenesis-associated induction of neurogenesis by enzymatic depolysialylation of NCAM counteracts spatial learning dysfunction but fails to impact epilepsy development. *J.Neurochem.* 2008;105(2):389-400

Potschka H, Pekcec A, Weinhold B, Gerardy-Schahn R. Deficiency of neural cell adhesion molecule or its polysialylation modulates pharmacological

effects of the AMPA receptor antagonist NBQX. *Neuroscience* 2008;152(4):1093-1098

Röckle I, Seidenfaden R, Weinhold B, Mühlhoff M, Gerardy-Schahn R, Hildebrandt H. Polysialic acid controls NCAM-induced differentiation of neuronal precursors into calretinin-positive olfactory bulb interneurons. *Dev.Neurobiol.* 2008; 68(9):1170-1184

Rode B, Endres C, Ran C, Stahl F, Beutel S, Kasper C, Galuska S, Geyer R, Mühlhoff M, Gerardy-Schahn R, Scheper T. Large-scale production and homogenous purification of long chain polysialic acids from *E. coli* K1. *J.Biotechnol.* 2008; 135(2):202-209

Schmalhorst PS, Krappmann S, Vervecken W, Rohde M, Müller M, Braus GH, Contreras R, Braun A, Bakker H, Routier FH. Contribution of galactofuranose to the virulence of the opportunistic pathogen *Aspergillus fumigatus*. *Eukaryot.Cell.* 2008;7(8):1268-1277

Schreiber SC, Giehl K, Kastilan C, Hasel C, Mühlhoff M, Adler G, Wedlich D, Menke A. Polysialylated NCAM Represses E-Cadherin-Mediated Cell-Cell Adhesion in Pancreatic Tumor Cells. *Gastroenterology* 2008;134(5):1555-1566

Abstracts

2008 wurden 27 Abstracts publiziert.

Promotionen

Günzel, Almut (Dr. rer. nat.): Vertebrate Polysialyltransferases: A study on structure-function-relationships.

Oltmann-Norden, Imke (Dr. rer. nat.): Bedeutung der Polysialyltransferasen ST8Siall und ST8SialV in der postnatalen Gehirnentwicklung der Maus.

Oschlies, Melanie (Dr. rer. nat.): Murine CMP-Sialic acid Synthetase: Structural Analysis of the C-terminal domain and Biochemical characterization of Nuclear Localisation.

Schwarzer, David (Dr. rer. nat.): Characterisation of Bacteriophage-derived Tailspike and Tail Fibre Proteins.

Stolz, Anita (Dr. rer. nat.): Characterisation of the β 4GalNAc transferases and the β 4GalNAcTB Pilot Protein (GABPI) from *Drosophila melanogaster*.

Diplome

Böhm, Raphael: Studien zu Struktur-Funktionsbeziehungen von rekombinanten prokaryontischen Polysialyltransferasen.

Führung, Jana: Vergleichende Charakterisierung von UDP-Glucose Pyrophosphorylasen.

Lorenzen, Nina Kristin: Biochemische Charakterisierung von Sialinsäure spezifischen O-Acetyltransferasen.

Sethi, Maya: Einfluss der Glykosylierung des Notch Rezeptors auf die Signaltransduktion.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.): Editorial Board Member von *Glycobiology*; DFG-Fachgutachterin im der Study Section „Molekulare Biologie“.

Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr.): Editorial Board Member von *Journal of Biological Chemistry*.

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

■ Direktor: Prof. Dr. Michael P. Manns

Tel.: 0511 / 532-3305 • E-Mail: manns.michael@mh-hannover.de • www.mh-hanover.de/gastro.htm

Forschungsprofil

Die Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie behandelt Patienten mit allen Erkrankungen des gastroenterologischen, hepatologischen und endokrinologischen Formenkreises. Dabei liegt der klinische Schwerpunkt auf dem Gebiet der Diagnostik und Behandlung von viralen und nicht-viral bedingten Hepatitiden, der Lebertransplantation sowie der endoskopischen Diagnostik und Therapie inklusive des invasiven und endoskopischen Ultraschalls. Patienten mit malignen Tumoren des Gastrointestinaltrakts, die sowohl ambulant in der gastroenterologisch-onkologischen Tagesklinik als auch stationär behandelt werden stellen einen weiteren klinischen Schwerpunkt der Klinik dar neben der Diagnostik und Therapie von Patienten mit endokrinologischen Erkrankungen. Schließlich können Patienten mit Infektionserkrankungen auf einer speziell dafür eingerichteten Infektionsstation behandelt werden. Die interdisziplinäre Intensivstation wird ebenfalls durch die Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie schwerpunktmäßig mit betreut. Neben der klinischen Forschung, welche sich vor allem auf die drei Themenkomplexe Behandlung von viralen Hepatitiden, gastrointestinalen Tumorerkrankungen und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen konzentriert, gibt es verschiedene Arbeitsgruppen, die sich mehr mit der Grundlagenforschung auf dem Gebiet des hepatozellulären Karzinoms, der Virushepatitis, der Transplantation, den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, der Stammzellforschung und des Diabetes beschäftigen. Die klinischen und wissenschaftlichen Forschungsaktivitäten werden zum überwiegenden Teil durch nationale Fördereinrichtungen (Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 738 „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“), Klinische Forschergruppe HCC, BMBF (HepNet(www.Kompetenznetz-hepatitis.de) etc.) unterstützt. Darüber hinaus werden einzelne Mitarbeiter im Rahmen des Emmy-Noether Programms der DFG sowie dem Max-Eder Nachwuchsförderungsprogramm unterstützt.

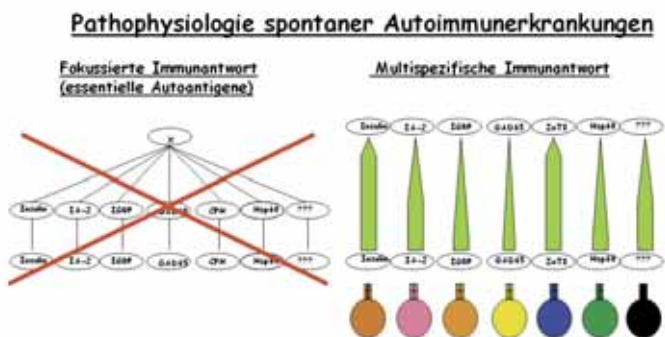
Forschungsprojekte

Zentrale Toleranzdefekte bei Autoimmunerkrankungen und therapeutische Konsequenzen

Die derzeitig gängige Hypothese über die Initiierung des Diabetes mellitus Typ I geht davon aus, dass es initial zu einem Toleranzverlust gegenüber einer singulären antigenen Determinante kommt, welche durch intra- und intermolekularem Epitopspreading im Rahmen der fortschreitenden Entzündung schließlich zu einer Autoimmunantwort gegenüber multiplen Epitopen mehrerer Zielantigene

führt (Epitopsreading) (Abb. 1). Befunde im Modell des spontan auftretenden Diabetes Mellitus (T1D) der Non-obese diabetic Maus (NOD) lassen sogar darauf schließen, dass die Immunantwort gegenüber einem einzigen Autoantigen notwendig und hinreichend ist, um die Autoimmunkaskade zu initiieren und auch um eine bestehende Autoimmunantwort aufrecht zu erhalten (essentielle Autoantigen). In Nagetiermodellen können experimentell verschiedene Autoimmunerkrankungen durch Immunisierung mit einzelnen Autoantigenen ausgelöst werden (z.B. experimental autoimmune encephalitis (EAE)). Der Toleranzverlust gegenüber einem einzelnen Autoantigen könnte somit ausreichend sein, eine Autoimmunerkrankung gegen ein Gewebe auszulösen. Es ist jedoch unklar ob eine ähnliche Pathophysiologie auch spontan auftretenden Autoimmunerkrankungen wie dem T1D zu Grunde liegt. Es ist insbesondere unklar, ob eine Immunantwort gegen ein singuläres Autoantigen für die Initiierung und die Aufrechterhaltung der Autoimmunantwort gegen ein Organ ausreichend und notwendig ist. Die Existenz solcher „essentieller Autoantigene“ wäre von großer klinischer Bedeutung für die Entwicklung tolerogener Therapieregime, welche die Nebenwirkungen unspezifischer Immunsuppression vermeiden würden. Wir wählten als Tiermodell spontan auftretender Autoimmunität die NOD Maus. Die Immunantworten gegen die Autoantigene GAD und Preproinsulin sind

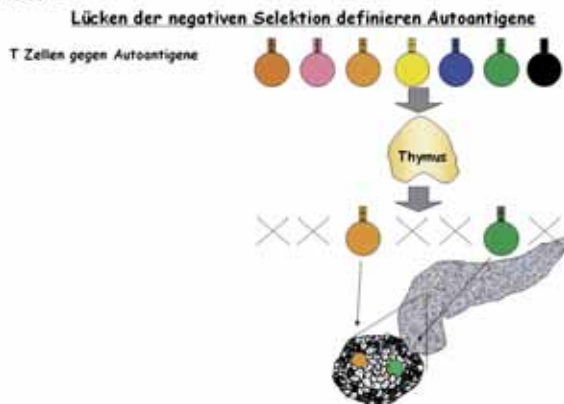
Abb. 1:



derzeit Grundlage für die Annahme, dass spontane Autoimmunerkrankungen durch den Toleranzverlust gegenüber einem essentiellen Autoantigen induziert und unterhalten werden. A) GAD65 ist kein essentielles Autoantigen in der NOD Maus. Wir zeigen mit unseren Arbeiten, dass GAD65 entgegen der bisherigen Annahme und Publikationen in hochrangigen Zeitschriften (Nature, Science), kein essentielles Autoantigen in der Immunpathogenese des T1D der NOD Maus ist. Dies ist von besonderer Bedeutung, da derzeit internationale, multizentrische Studien mit GAD als Immunmodulator initiiert werden. B) Preproinsulin ist ein wichtiges, aber kein essentielles Autoantigen der NOD Maus. Im Weiteren untersuchten wir dann die Rolle der Immunantworten gegen das zweite putative essentielle Autoantigen Preproinsulin und charakterisierten diese erstmals. Hierzu generierten wir neue transgene NOD-Mäuse, welche murines Preproinsulin spezifisch in Thymusepithelzellen überexpressieren. Unsere Arbeiten zeigen, dass Preproinsulin – im Gegensatz zu GAD – ein sehr wichtiges Autoantigen in der Pathogenese des Diabetes Mellitus Typ I ist. Trotz kompletter rezessiver Toleranz

gegenüber dem Antigen entwickelten jedoch einige Mäuse verzögert einen T1D, so dass auch Preproinsulin die Kriterien eines essentiellen Autoantigens nicht voll erfüllt. Da wir für beide Autoantigene die Hypothese widerlegten, dass sie essentiell sein könnten, fehlt der experimentelle Beweis, dass essentielle Autoantigene in spontanen Autoimmunerkrankungen wie dem T1D überhaupt existieren. Wir möchten somit bezüglich der Spezifität der Autoimmunantworten in der Initiierung und der Unterhaltung organspezifischer Autoimmunität die Hypothese aufstellen, dass diese Antworten von Beginn an gegen unterschiedliche Spezifitäten gerichtet sein können oder dass die Funktionen einzelner spezifischer Autoimmunantworten redundant sein können (Abb. 1). Trotz alledem zeigen unsere Studien auch, dass es zentrale Autoantigene mit größerer Bedeutung wie z.B. Preproinsulin geben kann. Eine Toleranzinduktion gegenüber solchen zentralen Autoantigenen könnte im Folgenden therapeutisch sehr hilfreich sein, um Autoimmunerkrankungen zu behandeln. Die Identifikation solcher zentralen Autoantigene ist dabei im menschlichen System nur sehr schwer möglich, so dass tierexperimentelle Daten – wie hier präsentiert – sehr wichtige Hilfsmittel für die Entwicklung von Therapien humaner Autoimmunerkrankungen sind. C) Lücken der negativen Selektion definieren Autoantigene Eine Betazelle exprimiert mehrere hundert Proteine mehr oder weniger organspezifisch.

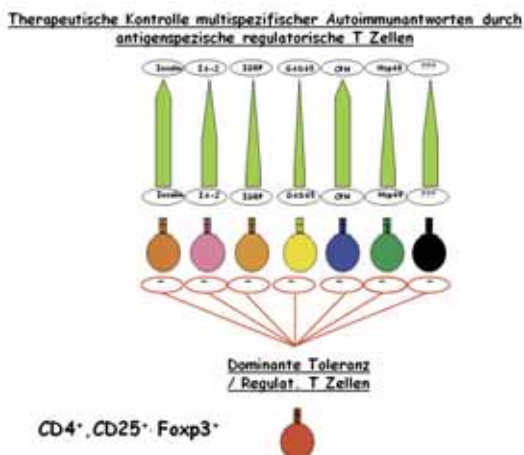
Abb. 2:



Im T1D des Menschen ist die Anzahl der autoimmunen Zielantigene trotz MHC Polymorphismus und unterschiedlichem T Zellrezeptorreertoire dennoch auf 4-5 Antigene begrenzt. Es ist unklar, was ein Betazell Antigen dazu prädisponiert, Ziel der Autoimmunantwort beim Typ I Diabetes (T1D) zu werden. Medulläre Thymusepithelzellen (mTECs) spielen durch eine ektope Expression peripherer Antigene eine wichtige Rolle in der negativen Selektion autoreaktiver T Zellen (Abb. 2). Wir konnten in der NOD Maus zeigen, dass die Präkursorfrequenz GAD-reaktiver T Zellen außerordentlich hoch ist, obwohl GAD65 und GAD67 im Thymus der NOD Mäuse expremiert werden. Wir postulieren, dass Defekte der negativen Selektion zum Export einer grösseren Anzahl GAD-reaktiver Zellen in die Peripherie führt. Ergebnis: Wir zeigen, dass GAD65 ektop in mTECs von NOD Mäusen expremiert wird. Um die Epitopräsentation von mTECs überhaupt untersuchen zu können, verwendeten wir NOD Mäuse, welche GAD65 transgen unter einem MHC I Promotor überexpremieren (GAD1). mTECs und dendritische Zellen dieser Mäuse präsentierten nur wenige GAD Epitope gegenüber einem Panel an GAD-

spezifischen T Zell Hybridomen. Die Fusion einer Leadersequenz verbesserte die Translokation von GAD in das endoplasmatische Retikulum und die Fusion mit LAMP1 verbesserte das Routing in Lysosomen, dem MHC II Loading Kompartiment. Wir generierten transgene NOD Mäuse mit diesem modifizierten GAD Protein (GAD2). Bei gleichem Expressionslevel im Thymus wie GAD1 Mäuse präsentierten die mTECs dieser GAD2 Tiere alle bekannten GAD65 T Zell Epitope. T Zellen von Thymuschimären waren tolerant gegenüber GAD wenn die Thymi von GAD2 Tieren stammten, während in Tieren mit GAD1 Thymi eine starke GAD spezifische T Zellantwort zu erkennen war. Wir konnten unter Verwendung von GAD-spezifischen T Zellrezeptor transgenen T Zellen ferner zeigen, dass GAD2 Thymi diese Zellen effizient negativ selektionieren können, wohingegen GAD1 Thymi, trotz transge-

Abb. 3:



ner Überexpression von GAD, diese Zellen nur in einem geringen Maß negativ selektionieren. Schlussfolgerung: Wir zeigen, dass intrinsische Eigenschaften von GAD65 ein effizientes Epitopdisplay im Thymus verhindern und dadurch mehr GAD reaktive T Zellen in die Peripherie gelangen. Diese Lücke im thymischen Selbstrepertoire könnte damit GAD als Autoantigen im T1D definieren. Die Versuche erklären nicht warum in einigen Patienten eine Autoreaktivität entsteht, sie erklären jedoch warum das Spektrum der möglichen Zielantigene in Autoimmunerkrankungen begrenzt ist (Abb. 2). Dies sowohl für die Diagnostik als auch für die spezifische therapeutische Immunintervention eine grosse Bedeutung. D) Antigenspezifische regulatorische Zellen sind sehr effektiv in der Therapie eines Typ I Diabetes Aufgrund unserer Erfahrungen mit GAD- und Preproinsulin transgenen Mäusen ist es relativ unwahrscheinlich, dass sich der Typ I Diabetes durch die Entfernung autoreaktiver T Zellen effektiv behandeln lassen wird (rezessive Toleranz). Regulatorische T Zellen können hingegen nach Aktivierung andere T Zellen verschiedener Spezifitäten beeinflussen (Cross-Suppression) (Abb. 3). Es konnte bereits gezeigt werden, dass polyklonale CD4+CD25+ T Zellen (Tregs) die Entwicklung eines Diabetes in der NOD Maus verhindern können. Die Zellen mussten jedoch hierzu wöchentlich appliziert werden. Die geringe Präkursorfrequenz und die unbekannt Spezifität dieser Zellen stellen zudem große Hindernisse für ihre therapeutische Nutzung dar. Die Gabe polyspezifischer führt außerdem zu einer syste-

mischen Immunsuppression ohne Erhaltung der generellen Immunkompetenz. Der Transkriptionsfaktor FoxP3 ist ein wichtiger Regulator dieser Tregs. Seine ektope Expression in naiven und aktivierten Zellen verleiht diesen Zellen einen regulatorischen Phänotyp. Solche transduzierten Zellen konnten bereits zur Therapie einer Autoimmuncolitis in einem lymphopenem Mausmodell eingesetzt werden. Eine Übertragung dieser erstaunlichen Ergebnisse auf das nicht lymphopene NOD Modell gelang uns nicht. Hingegen war eine einmalige Injektion von nur $1 \cdot 10^5$ FoxP3 transduzierten T-Zellen mit Spezifität -Zell Antigen ausreichend, einen etablierten Typ I Diabetes zu stabilisieren und die Maus für über 100 Tage in normoglykämische Bereiche zu bringen. Unsere Untersuchungen zeigen, dass nicht das in vitro Verhalten dieser Zellen, sondern ihr organspezifisches Homing und ihre Aktivierung im pankreatischen Lymphknoten wichtig für ihre ausgeprägte Suppressorfunktion war. Wir konnten somit aus diabetogenen T Zellen durch ektope Expression eines Transkriptionsfaktors eine effiziente regulatorische Zellpopulation erzeugen, welche in der Lage war, den Diabetes über einen langen Zeitraum zu stabilisieren. Die Organspezifität der regulatorischen Zellen verhindert zudem eine systemische Immunsuppression (Abb. 3). Diese Therapie könnte eine große Bedeutung für Patienten mit dem Risiko zur Entwicklung eines Typ I Diabetes, für Patienten mit neu aufgetretenem Diabetes und für Patienten nach Inselzelltransplantation haben.

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.med.); Kooperationspartner: AG Sauer, Martin (PD Dr.med.), MHH; AG Franzke, Anke (Prof.Dr.med.), MHH; AG Schwinzer, Reinhard (Prof.Dr.med.); AG Stripecke, Renata (Prof.Dr.med.), MHH; AG Warnecke, Gregor (Dr.med.); AG Baum, Christoph; Förderung: DFG, BMBF, EU, JDRF, DDG, DDS

Weitere Forschungsprojekte

Der Effekt der Misteltherapie zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms auf Überleben und tumorspezifische Immunreaktionen

■ Projektleitung: Greten, Tim (Prof. Dr. med.); Förderung: H.W. & J. Hector Stiftung

Untersuchung zu spontanen intratumoralen Immunvorgängen und zur Reduktion von regulatorischen T-Zellen beim HCC

■ Projektleitung: Greten, Tim (Prof.Dr.med.), Korangy, Firouzeh (Dr.rer.nat.); Förderung: DFG

CD4+CD25+ regulatorische T Zellen beim Patienten nach Lebertransplantation – immunologische Konsequenzen

■ Projektleitung: Greten, Tim (Prof.Dr.med.), Wedemeyer, Heiner (PD Dr. med.); Förderung: DFG

Identification of immunoregulatory mechanisms in patients with HCC and development of new immunotherapeutic approaches

■ Projektleitung: Greten, Tim (Prof.Dr.med.), Manns, Michael Peter (Prof.Dr.med.); Förderung: Helmholtz Gemeinschaft

Untersuchung der Rolle von Mastzellen in der intestinalen Karzinogenese

■ Projektleitung: Wedemeyer, Jochen (Dr.med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Analyse der Interaktion von Mastzellen und natürlichen Killerzellen in der Tumorummunologie

■ Projektleitung: Wedemeyer, Jochen (Dr.med.); Kooperationspartner: Greten, Tim (Prof.Dr.med.)
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Korangy, Firouzeh (Dr.med.), Klinik für
Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Biliary complications in Primary Sclerosing Cholangitis (PSC) before and after liver transplantation

■ Projektleitung: Wedemeyer, Jochen (Dr.med.); Förderung: BMBF, IFB-Tx

Nachweis von Apoptosemarkern im Serum von HCV Patienten

■ Projektleitung: Bantel, Heike (PD Dr.med.); Förderung: Firma Pfizer GmbH

Monitoring der Chemotherapieeffizienz durch neue Apoptosemarker

■ Projektleitung: Bantel, Heike (PD Dr.med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Die Bedeutung der TRAIL in der HCV-vermittelten Leberschädigung und Interferonresistenz

■ Projektleitung: Bantel, Heike (PD Dr.med.); Förderung: DFG

Entwicklung und klinische Anwendung eines humanen Leberzelltransplantates

■ Projektleitung: Ott, Michael (Prof.Dr.med.); Kooperationspartner: multiple Kooperationen u.a.
mit Hofmann (Prof.Dr.med.) und Meyburg (Prof. Dr.med.), Universitätsklinik Heidelberg; Förderung:
Cytonet GmbH & CoKG, Weinheim Deutschland

Charakterisierung und Qualitätskontrolle von primären Hepatozyten und hepatischen Progenitorzellen durch standardisierte Analyse von Markern des hepatischen Phänotyps und Parametern der zellulären hepatischen Funktion. Verbundprojekt: START-MSK (TP 8)

■ Projektleitung: Ott, Michael (Prof.Dr.med.); Kooperationspartner: Klüter, H. (Prof.Dr.med.) Institut
für Transfusionsmedizin und DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg; Ho, A.D (Prof.Dr.med.),
Medizinische Klinik V der Universität Heidelberg; Besser, D. (Dr.med.), Max-Delbrück-Centrum für
Molekulare Medizin, Berlin; Franke, W. (Prof.Dr.med.), Abteilung für Zellbiologie; DKFZ Heidelberg;
Müller, A. (Prof.Dr.med.), Institut f. Med. Strahlenkunde, Universität Würzburg; Steinhoff, G. (Prof.
Dr.med.), Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie, Rostock; Dresel, H.A. (Prof.Dr.med.), Progen Biotechnik
GmbH, Heidelberg; Förderung: BMBF

„Grand Challenges in Global Health“, GC4: Novel mouse models for testing HIV and HCV infection

■ Projektleitung: Ott, Michael (Prof.Dr.med.); Leiter des Gesamtprojektes: Balling, R. (Prof.Dr.med.);

Kooperationspartner: Guzman, C.A. (Prof.Dr.med.), Abteilung für Vakzinologie und angewandte Mikrobiologie, Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Schöler, H. (Prof.Dr.med.), Max Planck Institut für Molekulare Biomedizin, Münster; DiSanto, James (Prof. Dr.), Immunology Department, Institut Pasteur, Paris, Frankreich; Spits, Hergen (Prof.Dr.), Department of Cell Biology & Histology, Academic Medical Center at the University of Amsterdam, Niederlande; Deng, H. (Prof. Dr.), Department of Cell Biology and Genetic, College of Life Sciences, Beijing University, Peking, China; Förderung: Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, U.S.A

Lentiviral induzierte insertionelle Mutagenese in der Gentherapie von hereditären Lebererkrankungen, Teilprojekt C3 im SFB 738: Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate

■ Projektleitung: Ott, Michael (Prof.Dr.med.); Modlich, Ute (Dr.med.); Leiter des Gesamtprojektes Manns, Michael P. (Prof.Dr.med.); Förderung: DFG

Strukturelle Förderung im Rahmen des Exzellenzclusters „Rebirth“ und Einrichtung einer „Junior Research Group: Hepatische Zelltherapie“

■ Projektleitung: Ott, Michael (Prof.Dr.med.), Manns; Michael P. (Prof.Dr.med.); Leiter der „Junior Research Group“: Bock, Michael (Dr.med.)

Einfluss von Immunsuppressiva auf die Replikation von Hepatitis C Virus in der Zellkultur

■ Projektleitung: Ciesek, Sandra (Dr.med.); Kooperationspartner: Pietschmann, T. (Prof.Dr.med.) Experimentelle Virologie, Twincore; Wedemeyer H. (PD Dr.med.); Manns, M.P. (Prof.Dr.med.); Förderung: Habilitationsanschubförderung, HiLF

European Vigilance Network for Management of Antiviral Drug Resistance (VIRGIL)

■ Projektleitung: Zoulim, Fabien (Prof.Dr.med.), INSERM-Lyon; Kooperationspartner: Virgil Network; Förderung: EU-Förderung, LSHM-CT-2004-503350

Extracorporeal liver support in patients with acute liver failure

■ Projektleitung: Rifai, Kinan (PD Dr.med.); Schweitzer, Nora (Dr.med.); Förderung: IFB-Tx (BMBF)

Prometheus European Liver Disease Outcome Study (HELIOS-Study; LIV-Prom-01-EU)

■ Projektleitung: Rifai, Kinan (PD Dr.med.), Principal Investigator; Förderung: Fresenius Medical Care Deutschland AG, Bad Homburg

Coagulation Studies under Prometheus Liver Support Therapy

■ Projektleitung: Krisper, P. (Dr.med.); Rifai, Kinan (PD Dr.med.); Förderung: Fresenius Medical Care Deutschland

Stellenwert der transienten Elastographie nach Lebertransplantation

■ Projektleitung: Bahr, Matthias (PD Dr.med.); Rifai, Kinan (PD Dr.med.); Förderung: Novartis Deutschland GmbH, Nürnberg

Prognostische Vorhersage beim akuten Leberversagen

■ Projektleitung: Hadem, Johannes (Dr.med.)

Regulation des Na⁺/HCO₃⁻-Kotransporters (NBC) in der Kolonschleimhaut: Pathophysiologische Bedeutung der basolateralen Anionenaufnahmemechanismen bei Mausmodellen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

■ Projektleitung: Bachmann, Oliver (Dr.med.); Förderung: DFG Ba 2114/5-3

„Molekulare Ursachen der Defektregulation der intestinalen Salzresorption bei Mukoviszidose und sekretorischer Diarrhöe - Rolle von PDZ-Domain bindenden Adapterproteinen.“ SFB 621 „Pathobiologie der intestinalen Mukosa“- Teilprojekt C9

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof.Dr.med.); Förderung: DFG

Cellular mechanisms of intestinal bicarbonate transport: Molecular regulation and physiological function of the apical C1'/HCO₃⁻ exchanger SLC26A6

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof.Dr.med.); Förderung: DFG-Sachbeihilfe SE 460/13-4

Physiologische Funktion und Regulation der SLCa7 und SLC27a9 in der Magenschleimhaut

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof.Dr.med.); Förderung: DFG-Sachbeihilfe SE 460/9-6

Deutsch-ungarisches Kooperationsprojekt „Expression and function of SLC26 transporters in the pancreatic ducts of mice“

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof.Dr.med.); Kooperationspartner: Projektleiter Ungarn: Hegyi und Rakonczay; Förderung: DFG, GZ:436 UNG 113/190/0-1

Molecular mechanisms of inflammatory diarrhea- focus on disturbances in electrolyte transporter expression and function and reversibility by anti-TNF- α antibody treatment

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof.Dr.med.); Förderung: Abbott GmbH&Co.KG

Impaired NA⁺/H⁺ exchanger isoform 3(NHE3) transport function and loss of NHE3 adaptor protein PDZK1 expression in ulcerative colitis patients

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof.Dr.med.); Förderung: Essex Pharma GmbH

Bedeutung der Transkriptionsfaktoren Nrf-2 und cJun für die hepatozelluläre Karzinogenese

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Dr.med.); Förderung: Max-Eder-Nachwuchsprogramm, Deutsche Krebshilfe

Bedeutung von Bid für die Fibrogenese und Karzinogenese in der Leber

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Dr.med.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Klinische Forschergruppe KFO 119: Molekulare Grundlagen und konsekutive Therapieansätze beim hepatozellulären Karzinom

Regulation der Genexpression durch den Transkriptionsfaktor Nrf2: Bedeutung für hepatozelluläre Entzündungsreaktionen

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Dr.med.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

The Role of BID phosphorylation in liver diseases

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Dr.med.), Gross, Atan (Dr.med.); Förderung: German-Israeli Foundation

Mechanismus und Regulation der Selenoproteinsynthese

■ Projektleitung: Mix, Heiko (Dr.med.); Kooperationspartner: Gladyshev, Vadim (Prof. Dr.med.), Dept. of Biochemistry, University of Nebraska, USA; Förderung: HiLF

Pathogenese der Autoimmunhepatitis

■ Projektleitung: Mix, Heiko (Dr.med.); Kooperationspartner: Vogel, Arndt (PD Dr.med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Jaeckel, Elmar (Dr.med.) Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Molekulare Grundlagen der mukosalen Regulation humaner UDP-Glukuronosyltransferasen (UGT)

■ Projektleitung: Strassburg, Christian P. (Prof.Dr.med.), Manns, Michael P.(Prof. Dr.med.); Förderung: DFG SFB 621 Projekt C3

Charakterisierung der Rolle von Metabolisierungsenzym- und Transporter- Polymorphismen beim hepatozellulärem Karzinom (HCC)

■ Projektleitung: Strassburg, Christian P. (Prof. Dr.med.); Buer, J.; Förderung: DFG KFO119 Projekt A6

Development of indication dependent concepts of rehabilitation surrounding deceased donor orthotopic liver transplantation in adults

■ Projektleitung: Strassburg, Christian P. (Prof. Dr.med.); Attaran-Bandarabadi, Masoumeh (Dr.PhD. med.); Förderung: IFB-Transplantation

DFG Einzelantrag: „Identifizierung des molekularen Mechanismus durch den p27kip1 die Differenzierung von Kolonkarzinom beeinflusst“

■ Projektleitung: Malek, Nisar P. (Prof. Dr.med.)

Klinische FG, Hepatozelluläres Karzinom: Kontrolle proteolytischer Mechanismen zur Aufrechterhaltung der Gewebshomöostase in Leberepithelien

■ Projektleitung: Malek, Nisar P. (Prof. Dr.med.); Förderung: DFG

SFB 738, Gentherapeutische Strategien zur Verbesserung der Hepatozyten-Transplantation

■ Projektleitung: Malek, Nisar P. (Prof. Dr.med.); Förderung: DFG

Exzellenzcluster REBIRTH Leitung der AG Zellproliferationskontrolle

■ Projektleitung: Malek, Nisar P. (Prof. Dr.med.)

Identifizierung, funktionelle Analyse und Entwicklung von medizinischen Wirkstoffkandidaten

■ Projektleitung: Malek, Nisar P. (Prof. Dr.med.); Förderung: BioRegio Förderung des BMBF

Insulintherapie unter parenteraler Ernährung

■ Projektleitung: Momma, Michael; Jäckel, Elmar (Dr.med.); Schneider, Andrea (Dr.med.); Förderung: B.Braun

Ernährungsstatus, Aktivität und Muskelkraft unter heimparenteraler Ernährung

■ Projektleitung: Schneider, Andrea (Dr.med.); Girke, Jutta (Dr.med.); Momma, Michael; Förderung: Travacare

Enteraler Kostaufbau bei Sepsis/SIRS mit Intestamin®

■ Projektleitung: Schneider, Andrea (Dr.med.); Förderung: Fresenius Kabi

Enteraler Kostaufbau bei ARDS mit Oxepa®

■ Projektleitung: Schneider, Andrea (Dr.med.); Förderung: Abbot

German Immunology Network to study adaptation of Hepatitis C Virus from the 1978/79 single Source Outbreak to HLA-restricted Immune Responses in the German Population

■ Projektleitung: Spengler, Ulrich (Prof.Dr.med.); Wedemeyer, Heiner (PD Dr.med.); Thimme, Robert (Prof.Dr.med.); Grüner, Norbert (Dr.med.); Förderung: Kompetenznetz Hepatitis, BMBF

Influenza-HCV T cell cross-reactivity: Consequences for vaccination and antiviral therapy

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (PD Dr.med.); Förderung: Europäische Union „VIRGIL“-network-Working Platform 3

Clearance of HCV viremia in the absence of adaptive immunity: Frequency, clinical course and role of innate immune responses

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (PD Dr.med.); Manns, Michael P.(Prof.Dr.med.); Förderung:

BMBF, Netzwerk: Host and viral determinants for susceptibility and resistance to hepatitis C virus infection, Teilprojekt I

Hepatitis D Virus-specific T cell responses in patients treated in the HIDIT-1 trial

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (PD Dr.med.); Förderung: Roche Pharma

CD4+CD25+ regulatorische T Zellen bei Patienten nach Lebertransplantation - immunologische und klinische Konsequenzen

■ Projektleitung: Greten, Tim (Prof. Dr.med.); Wedemeyer, Heiner (PD Dr.med.); Förderung: DFG-SFB 738, Teilprojekt B2

Hepatitis virus infections and solid organ transplantation: A structured interdisciplinary program to optimize patient management, reduce costs and prevent reinfections.

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (PD Dr.med.); Förderung: MIFB

Novel Mouse Models for Testing HIV and HCV Vaccines

■ Projektleitung: Jim Di Santo, Dina Kremsdorf, Hergen Spits, Rudi Balling (Prof.Dr.med.), Carlos Guzman (Prof.Dr.med.), Michael Ott (Prof.Dr.med.), Heiner Wedemeyer (PD Dr.med.), Michael P. Manns (Prof. Dr.med.), Charly Rice (Prof. Dr.med.); Förderung: Bill and Melinda Gates Foundation

Prevention of HBV reinfection after liver transplantation using entecavir mono-therapy after short-term HBIg administration: a pilot study

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (PD Dr.med.); Manns, Michael P.(Prof.Dr.med.); Förderung: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Analyse eines neuen Ultraschallsystems "Zonare" in seiner Fähigkeit Fibrose bei Patienten mit Hepatitis B und C zu erkennen

■ Projektleitung: Boozari, Bitra (Dr.med.)

Tumor grading of hepatocellular carcinoma with contrast enhanced sonography

■ Projektleitung: Boozari, Bitra (Dr.med.)

Joint Research Group "Chronic Infection and Cancer" at HZI Braunschweig & Hannover Medical School

■ Projektleitung: Zender, Lars (Dr.med.); Förderung: Emmy Noether Programm DFG, Helmholtz Impuls und Vernetzungsfonds

"Liver regeneration"

■ Projektleitung: Zender, Lars (Dr.med.); Manns, Michael P. (Prof.Dr.med.); Förderung: Rebirth Cluster of Excellence (Deutsche Forschungsgemeinschaft)

Impact of heterologous immunity and CD8 T-cell cross-reactivity on the immunopathogenesis of acute HCV infection CO310/2-1

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (Dr.med.); Förderung: DFG

Role of heterologous immunity for natural resistance to HCV infection (Verbundprojekt im HCV-Verbund 01KI0788)

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (Dr.med.); Förderung: BMBF

Kompetenznetz Hepatitis Projekt 1.1 und Projekt 3.6

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (Dr.med.); Förderung: BMBF

Hep-Net HCV-Genotyp 2/3 Register

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (Dr.med.); Förderung: Essex Pharma

Hep-Net OPTEX 2/3 Studie

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (Dr.med.); Förderung: Essex Pharma

Hepatic Autoantigens in APS-1 Syndrome

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.med.); Förderung: EU-Network EURAPS im 6 Rahmenprogramm

Dominant tolerance in type I diabetes

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.med.); Förderung: Juvenile Diabetes Research Foundation / European Foundation for the Study of Diabetes

Negativer Selektion GAD65 reaktiver T Zellen im Typ I Diabetes

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.med.); Förderung: Deutsche Diabetes Stiftung.

Antigenspezifische regulatorische T Zellen zur Therapie der allogenen Transplantatabstossung. SFB 738 Teilprojekt B4

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.med.); Förderung: DFG

Identifikation, molekulare Charakterisierung und Isolation regulatorischer T Zellen. SFB 738 Teilprojekt Z1

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.med.); Förderung: DFG

Immune tolerance in regenerative medicine

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.med.); Förderung: Arbeitsgruppe Immuntoleranz Exzellenzcluster Rebirth

In vivo Bestimmung von Betazellmasse und –funktion bei Diabetes

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.med.); Förderung: BMBF Netzwerk Molecular in vivo imaging of cellular therapeutics – CeTheProbes

Entwicklung eines neuen Sonographiesimulators auf der Basis eines infrarotbasierten optischen Trackingsystems

■ Projektleitung: Gebel, Michael (Prof.Dr.med.); Förderung: Jehle, Fa. Schallware, Stellung des Aufnahmesystems

Aufbau einer Datenbank von 3-D-Datensätzen typischer und seltener pathologischer Ultraschallbefunde mit didaktischer Aufbereitung für Lehre, Weiterbildung und Qualitätskontrolle

■ Projektleitung: Gebel, Michael (Prof.Dr.med.); Rifai, Kinan (PD. Dr.med.); Bozzari, Bitra (Dr.med.); Förderung: Jehle- Stellung verschiedener Aufnahmesysteme

Quantitative Analyse der Phasen der Echokonstrastsonographie

■ Projektleitung: Gebel, Michael (Prof.Dr.med.); Bozzari, Bitra (Dr.med.); Heidtmann; Rifai, Kinan (PD. Dr.med.); Schiffer

Strukturiertes, maskenbasiertes, systematisches, SAP- taugliches Befundungssystem für die Sonographie

■ Projektleitung: Gebel, Michael (Prof.Dr.med.); Bozzari, Bitra (Dr.med.); Rifai, Kinan (PD. Dr.med.); Hofmann; Schäfer; Förderung: A.Brandt, Fa. MEDIBER, Stellung der Software und Softwareentwicklung durch MEDIBER

Alternative Verfahren zur quantitativen eindimensionalen dynamischen transienten Elastographie

■ Projektleitung: Bozzari, Bitra (Dr.med.); Rifai, Kinan (PD. Dr.med.); Potthoff, Andrej (Dr.med.); Gebel, Michael (Prof.Dr.med.); Terkamp, Christoph (Dr.med.); Förderung: Fa. Zonare, Fa. Siemens, (Stellung der Software durch Fa. Siemens.)

Originalpublikationen

Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, Weksler B, Esteban R. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J.Hepatol.* 2008;48(6):1000-1007

Arkenau HT, Graeven U, Kubicka S, Grothey A, Englisch-Fritz C, Kretzschmar A, Greil R, Freier W, Seufferlein T, Hinke A, Schmoll HJ, Schmiegel W,

Porschen R, AIO Colorectal Study Group. Oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil/leucovorin or capecitabine in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Clin.Colorectal Cancer.* 2008; 7(1):60-64

Bachmann O, Franke K, Yu H, Riederer B, Li HC, Soleimani M, Manns MP, Seidler U. cAMP-depen-

- dent and cholinergic regulation of the electrogenic intestinal/pancreatic Na/HCO₃ cotransporter pNBC1 in human embryonic kidney (HEK293) cells. *BMC Cell Biol.* 2008; 9(1):70
- Bahr MJ, Boeker KH, Manns MP, Tietge UJ. Decreased hepatic RBP4 secretion is correlated with reduced hepatic glucose production but not associated with insulin resistance in patients with liver cirrhosis. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 2009;70(1):60-65
- Barone S, Fussell SL, Singh AK, Lucas F, Xu J, Kim C, Wu X, Yu Y, Amlal H, Seidler U, Zuo J, Soleimani M. The Slc2a5 (Glut5) is essential for the absorption of fructose in the intestine and generation of fructose-induced hypertension. *J.Biol.Chem.* 2009; 284(8):5056-5066
- Bedoui S, Kromer A, Gebhardt T, Jacobs R, Rauber K, Dimitrijevic M, Heine J, von Hörsten S. Neuropeptide Y receptor-specifically modulates human neutrophil function. *J.Neuroimmunol.* 2008; 195(1-2):88-95
- Bischoff SC, Mailer R, Pabst O, Weier G, Sedlik W, Li Z, Chen JJ, Murphy DL, Gershon MD. Role of serotonin in intestinal inflammation: knockout of serotonin reuptake transporter exacerbates 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid colitis in mice. *Am.J.Physiol.Gastrointest.Liver Physiol.* 2009; 296(3):G685-G695
- Boozari B, Bahr MJ, Kubicka S, Klempnauer J, Manns MP, Gebel M. Ultrasonography in patients with Budd-Chiari syndrome: diagnostic signs and prognostic implications. *J.Hepatol.* 2008; 49(4):572-580
- Brakensiek K, Frye-Boukhriss H, Mälzer M, Abramowicz M, Bahr MJ, von Beckerath N, Bergmann C, Caselitz M, Holinski-Feder E, Muschke P, Oexle K, Strobl-Wildemann G, Wolff G, El-Harith EA, Stuhmann M. Detection of a significant association between mutations in the ACVRL1 gene and hepatic involvement in German patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Clin.Genet.* 2008; 74(2):171-177
- Brenmoehl J, Falk W, Göke M, Schölmerich J, Rogler G. Inflammation modulates fibronectin isoform expression in colonic lamina propria fibroblasts (CLPF). *Int.J.Colorectal Dis.* 2008; 23(10):947-955
- Broere N, Chen M, Cinar A, Singh AK, Hillesheim J, Riederer B, Lünemann M, Rottinghaus I, Krabbenhöft A, Engelhardt R, Rausch B, Weinman EJ, Donowitz M, Hubbard A, Kocher O, de Jonge HR, Hogema BM, Seidler U. Defective jejunal and colonic salt absorption and altered Na(+)/H(+) exchanger 3 (NHE3) activity in NHE regulatory factor 1 (NHERF1) adaptor protein-deficient mice. *Pflügers Arch.* 2009; 457(5):1079-1091
- Broere N, Hillesheim J, Tuo B, Jorna H, Houtsmuller AB, Shenolikar S, Weinman EJ, Donowitz M, Seidler U, de Jonge HR, Hogema BM. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator activation is reduced in the small intestine of Na⁺/H⁺ exchanger 3 regulatory factor 1 (NHERF-1)- but Not NHERF-2-deficient mice. *J.Biol.Chem.* 2007; 282(52):37575-37584
- Burgess DJ, Doles J, Zender L, Xue W, Ma B, McCombie WR, Hannon GJ, Lowe SW, Hemann MT. Topoisomerase levels determine chemotherapy response in vitro and in vivo. *Proc.Natl.Acad.Sci. U.S.A.* 2008;105(26):9053-9058
- Burkhardt O, Joukhadar C, Traunmüller F, Hadem J, Welte T, Kielstein JT. Elimination of daptomycin in a patient with acute renal failure undergoing extended daily dialysis. *J.Antimicrob.Chemother.* 2008;61(1):224-225
- Buscarini E, Gebel M, Ocran K, Manfredi G, Del Vecchio Blanco G, Stefanov R, Olivieri C, Danesino

- C, Zambelli A. Interobserver agreement in diagnosing liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia by Doppler ultrasound. *Ultrasound Med.Biol.* 2008;34(5):718-725
- Cantz T, Manns MP, Ott M. Stem cells in liver regeneration and therapy. *Cell Tissue Res.* 2008; 331(1):271-282
- Ciesek S, Helfritz FA, Lehmann U, Becker T, Strassburg CP, Neipp M, Ciner A, Fytilli P, Tillmann HL, Manns MP, Wedemeyer H. Persistence of occult hepatitis B after removal of the hepatitis B virus-infected liver. *J.Infect.Dis.* 2008;197(3):355-360
- Ciesek S, Kirchhoff T, Niehaus M, Manns MP, Greten TF. Verdacht auf neu aufgetretene hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie bei hepatozellularem Karzinom. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 2008; 133(43):2209-2212
- Ciesek S, Liermann H, Hadem J, Greten T, Tillmann HL, Cornberg M, Aslan N, Manns MP, Wedemeyer H. Impaired TRAIL-dependent cytotoxicity of CD1c-positive dendritic cells in chronic hepatitis C virus infection. *J.Viral Hepat.* 2008;15(3):200-211
- Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, Erhardt A, Wirth S, Schirmacher P, Fleig WE, Manns MP, German Society for Digestive and Metabolic Diseases, German Society for Pathology, Society for Virology, Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Competence Network for Viral Hepatitis. The German guideline for the management of hepatitis B virus infection: short version. *J.Viral Hepat.* 2008; 15 Suppl 1:1-21
- Deterding K, Constantinescu I, Nedelcu FD, Gervain J, Nemecek V, Srtunecy O, Vince A, Grgurevic I, Bielawski KP, Zaleska M, Bock T, Ambrozaitis A, Stanczak J, Takacs M, Chulanov V, Slusarczyk J, Drazd'akova M, Wiegand J, Cornberg M, Manns MP, Wedemeyer H. Prevalence of HBV genotypes in Central and Eastern Europe. *J.Med.Virol.* 2008; 80(10):1707-1711
- Deterding K, Manns MP, Wedemeyer H. Does the presence of adefovir-resistant variants lead to failure of tenofovir monotherapy? *J.Hepatol.* 2008;49(5):862-863
- Deterding K, Wiegand J, Gruner N, Wedemeyer H. Medical procedures as a risk factor for HCV infection in developed countries: Do we neglect a significant problem in medical care? *J.Hepatol.* 2008;48(6):1019-1020
- Dick HB, Pena-Aceves A, Manns M, Krummenauer F. New technology for sizing the continuous curvilinear capsulorhexis: prospective trial. *J.Cataract Refract.Surg.* 2008;34(7):1136-1144
- Ehmer U, Lankisch TO, Erichsen TJ, Kalthoff S, Freiberg N, Wehmeier M, Manns MP, Strassburg CP. Rapid Allelic Discrimination by TaqMan PCR for the Detection of the Gilbert's Syndrome Marker UGT1A1*28. *J.Mol.Diagn.* 2008;10(6):549-552
- Erichsen TJ, Ehmer U, Kalthoff S, Lankisch TO, Müller TM, Munzel PA, Manns MP, Strassburg CP. Genetic variability of aryl hydrocarbon receptor (AhR)-mediated regulation of the human UDP glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 gene. *Toxicol. Appl.Pharmacol.* 2008;230(2):252-260
- Fytilli P, Dalekos GN, Schlaphoff V, Suneetha PV, Sarrazin C, Zauner W, Zachou K, Berg T, Manns MP, Klade CS, Cornberg M, Wedemeyer H. Cross-genotype-reactivity of the immunodominant HCV CD8 T-cell epitope NS3-1073. *Vaccine* 2008; 26(31):3818-3826
- Ganichkin OM, Xu XM, Carlson BA, Mix H, Hatfield DL, Gladyshev VN, Wahl MC. Structure and catalytic mechanism of eukaryotic selenocysteine synthase. *J.Biol.Chem.* 2008;283(9):5849-5865

- Girke J, Wedemeyer H, Wiegand J, Manns MP, Tillmann HL. Akute Hepatitis B - Ist eine antivirale Therapie indiziert? *Dtsch.Med.Wochenschr.* 2008; 133(22):1178-1182
- Grannas G, Neipp M, Hoepfer MM, Gottlieb J, Lück R, Becker T, Simon A, Strassburg CP, Manns MP, Welte T, Haverich A, Klempnauer J, Nashan B, Strüber M. Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation* 2008;85(4):524-531
- Gross WL, Manns MP. Frühformen rheumatischer Erkrankungen. *Internist (Berl)* 2008;49(3):261-262
- Gueler F, Rong S, Gwinner W, Mengel M, Bröcker V, Schön S, Greten TF, Hawlisch H, Polakowski T, Schnatbaum K, Menne J, Haller H, Shushakova N. Complement 5a Receptor Inhibition Improves Renal Allograft Survival. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2008; 19(12):2302-2312
- Gyrd-Hansen M, Darding M, Miasari M, Santoro MM, Zender L, Xue W, Tenev T, da Fonseca PC, Zvelebil M, Bujnicki JM, Lowe S, Silke J, Meier P. IAPs contain an evolutionarily conserved ubiquitin-binding domain that regulates NF-kappaB as well as cell survival and oncogenesis. *Nat.Cell Biol.* 2008;10(11):1309-1317
- Hadem J, Cornberg M, Hauptmann C, Süttnann U, Manns MP, Wedemeyer H. Pneumococcal meningitis during antiviral treatment with interferon and ribavirin in a splenectomized patient with chronic hepatitis C - do not miss vaccination before starting therapy. *Z.Gastroenterol.* 2008; 46(9):880-882
- Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ, Tillmann HL, Rifai K, Klempnauer J, Wedemeyer H, Manns MP, Schneider AS. Prognostic implications of lactate, bilirubin, and etiology in German patients with acute liver failure. *Clin.Gastroenterol.Hepatol.* 2008;6(3):339-345
- Haile LA, von Wasielewski R, Gamrekashvili J, Krüger C, Bachmann O, Westendorf AM, Buer J, Liblau R, Manns MP, Korangy F, Greten TF. Myeloid-derived suppressor cells in inflammatory bowel disease: a new immunoregulatory pathway. *Gastroenterology* 2008;135(3):871-81, 881.e1-5
- Hoechst B, Ormandy LA, Ballmaier M, Lehner F, Krüger C, Manns MP, Greten TF, Korangy F. A new population of myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients induces CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T cells. *Gastroenterology* 2008;135(1):234-243
- Holdener M, Hintermann E, Bayer M, Rhode A, Rodrigo E, Hintereder G, Johnson EF, Gonzalez FJ, Pfeilschifter J, Manns MP, Herrath MG, Christen U. Breaking tolerance to the natural human liver autoantigen cytochrome P450 2D6 by virus infection. *J.Exp.Med.* 2008;205(6):1409-1422
- Hooman N, Rifai K, Hadem J, Vaske B, Philipp G, Priess A, Klempnauer J, Tillmann HL, Manns MP, Rosenau J. Antibody to hepatitis B surface antigen trough levels and half-lives do not differ after intravenous and intramuscular hepatitis B immunoglobulin administration after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14(4):435-442
- Jeffe F, Stegmann KA, Broelsch F, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. Adenosine and IFN- α synergistically increase IFN- γ production of human NK cells. *J.Leukoc.Biol.* 2009; 85(3):452-461
- Jiang H, Schiffer E, Song Z, Wang J, Zurbig P, Thedieck K, Moes S, Bantel H, Saal N, Jantos J, Brecht M, Jenö P, Hall MN, Hager K, Manns MP, Hecker H, Ganser A, Dohner K, Bartke A, Meissner C,

- Mischak H, Ju Z, Rudolph KL. Proteins induced by telomere dysfunction and DNA damage represent biomarkers of human aging and disease. *Proc.Natl. Acad.Sci.U.S.A.* 2008;105(32):11299-11304
- Kaiser T, Damerow HC, Tenckhoff S, Finger A, Böttcher I, Hafer C, Schwarz A, Lüth JB, Schmidt Gürtler HS, Colucci G, Manns MP, Wedemeyer H, Tillmann HL. Kinetics of hepatitis C viral RNA and HCV-antigen during dialysis sessions: Evidence for differential viral load reduction on dialysis. *J.Med. Virol.* 2008;80(7):1195-1201
- Kaufhold MA, Krabbenhöft A, Song P, Engelhardt R, Riederer B, Fährmann M, Klöcker N, Beil W, Manns M, Hagen SJ, Seidler U. Localization, trafficking, and significance for acid secretion of parietal cell Kir4.1 and KCNQ1 K⁺ channels. *Gastroenterology* 2008;134(4):1058-1069
- Kirchner GI, Tischendorf JJ, Bleck J, Wagner S, Caselitz M, Klempnauer J, Manns MP, Gebel M. Perihilar lymph nodes in patients with primary sclerosing cholangitis with and without cholangiocellular carcinoma. *Scand.J.Gastroenterol.* 2008;43(11):1366-1370
- Klade CS, Wedemeyer H, Berg T, Hinrichsen H, Cholewinska G, Zeuzem S, Blum H, Buschle M, Jelovcan S, Buerger V, Tauber E, Frisch J, Manns MP. Therapeutic vaccination of chronic hepatitis C nonresponder patients with the peptide vaccine IC41. *Gastroenterology* 2008;134(5):1385-1395
- Krämer S, Sellge G, Lorentz A, Krueger D, Scheumann M, Feilhauer K, Gunzer F, Bischoff SC. Selective activation of human intestinal mast cells by *Escherichia coli* hemolysin. *J.Immunol.* 2008; 181(2):1438-1445
- Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, Hearn S, Simon J, Miething C, Yee H, Zender L, Lowe SW. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell* 2008;134(4):657-667
- Kümpers P, David S, Haubitz M, Hellpap J, Horn R, Bröcker V, Schiffer M, Haller H, Witte T. The Tie2 receptor antagonist Angiopoietin-2 facilitates vascular inflammation in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann.Rheum.Dis.* 2008;DOI: 10.1136/ard.2008.094664
- Kümpers P, Horn R, Brabant G, Woywodt A, Schiffer M, Haller H, Haubitz M. Serum leptin and ghrelin correlate with disease activity in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(4):484-487
- Kümpers P, Koenecke C, Hecker H, Hellpap J, Horn R, Verhagen W, Buchholz S, Hertenstein B, Krauter J, Eder M, David S, Göhring G, Haller H, Ganser A. Angiopoietin-2 predicts disease-free survival after allogeneic stem-cell transplantation in patients with high-risk myeloid malignancies. *Blood* 2008;112(5):2139-2148
- Kümpers P, Lukasz A, David S, Horn R, Hafer C, Faulhaber-Walter R, Fliser D, Haller H, Kielstein JT. Excess circulating angiopoietin-2 is a strong predictor of mortality in critically ill medical patients. *Crit.Care* 2008;12(6):R147
- Lamle J, Marhenke S, Borlak J, von Wasielewski R, Eriksson CJ, Geffers R, Manns MP, Yamamoto M, Vogel A. Nuclear factor-eythroid 2-related factor 2 prevents alcohol-induced fulminant liver injury. *Gastroenterology* 2008;134(4):1159-1168
- Lankiewicz S, Rother E, Zimmermann S, Hollmann C, Korangy F, Greten TF. Tumour-associated transcripts and EGFR deletion variants in colorectal cancer in primary tumour, metastases and circulating tumour cells. *Cell.Oncol.* 2008; 30(6):463-471

- Lankisch TO, Gillman TC, Erichsen TJ, Ehmer U, Kalthoff S, Freiberg N, Munzel PA, Manns MP, Strassburg CP. Aryl hydrocarbon receptor-mediated regulation of the human estrogen and bile acid UDP-glucuronosyltransferase 1A3 gene. *Arch. Toxicol.* 2008;82(9):573-582
- Lankisch TO, Manns MP, Wedemeyer J. Why men should not iron: unperceived swallowed dental root instrument causes seven years of abdominal pain. *Clin.Gastroenterol.Hepatol.* 2008; 6(9): xxxii
- Lankisch TO, Schulz C, Zwingers T, Erichsen TJ, Manns MP, Heinemann V, Strassburg CP. Gilbert's Syndrome and Irinotecan Toxicity: Combination with UDP-Glucuronosyltransferase 1A7 Variants Increases Risk. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 2008;17(3):695-701
- Lechel A, Rudolph KL. Rho GTPase and Wnt signaling pathways in hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134(3):875-878
- Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, Heathcote EJ, Manns M, Bzowej N, Niu J, Han SH, Hwang SG, Cakaloglu Y, Tong MJ, Papatheodoridis G, Chen Y, Brown NA, Albanis E, Galil K, Naoumov NV, The GLOBE Study Group. 2-Year GLOBE Trial Results: Telbivudine Is Superior to Lamivudine in Patients With Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136(2):486-495
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J, SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N.Engl.J.Med.* 2008;359(4):378-390
- Lovric S, Erdbruegger U, Kumpers P, Woywodt A, Koenecke C, Wedemeyer H, Haller H, Haubitz M. Rituximab as rescue therapy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: single centre experience with 15 patients. *Nephrol.Dial. Transplant.* 2009;24(1):179-185
- Lukasz A, Hellpap J, Horn R, Kielstein JT, David S, Haller H, Kumpers P. Circulating angiotensin-1 and angiotensin-2 in critically ill patients: development and clinical application of two new immunoassays. *Crit.Care* 2008;12(4):R94
- Manns MP, Wursthorn K. Wie kommt die Helferin doch noch zum Hepatitis-Schutz? Leser fragen Experten. *Medical Tribune* 2008;43(46)
- Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Fli-siak R, Kaita K, Manns M, Kotzev I, Tchernev K, Buggisch P, Weilert F, Kurdas OO, Shiffman ML, Trinh H, Washington MK, Sorbel J, Anderson J, Snow-Lampart A, Mondou E, Quinn J, Rousseau F. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N.Engl.J.Med.* 2008;359(23):2442-2455
- Marhenke S, Lamle J, Buitrago-Molina LE, Canon JM, Geffers R, Finegold M, Sporn M, Yamamoto M, Manns MP, Grompe M, Vogel A. Activation of nuclear factor E2-related factor 2 in hereditary tyrosinemia type 1 and its role in survival and tumor development. *Hepatology* 2008;48(2):487-496
- Mederacke I, Wedemeyer H. Neue Therapiemöglichkeiten in der Behandlung der chronischen Hepatitis C. *Spektrum der Virologie* 2008;(3)
- Mix H, Weiler-Normann C, Thimme R, Ahlenstiel G, Shin EC, Herkel J, David CS, Lohse AW, Rehermann B. Identification of CD4 T-cell epitopes in soluble liver antigen/liver pancreas autoantigen

- in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135(6):2107-2118
- Moenkemeyer M, Schmidt RE, Wedemeyer H, Tillmann HL, Heiken H. GBV-C coinfection is negatively correlated to Fas expression and Fas-mediated apoptosis in HIV-1 infected patients. *J. Med. Virol.* 2008;80(11):1933-1940
- Mohammadi B, Schedel I, Graf K, Teiwes A, Hecker H, Haameijer B, Scheinichen D, Piepenbrock S, Dengler R, Bufler J. Role of endotoxin in the pathogenesis of critical illness polyneuropathy. *J. Neurol.* 2008;255(2):265-272
- Nalapareddy K, Jiang H, Guachalla Gutierrez LM, Rudolph KL. Determining the influence of telomere dysfunction and DNA damage on stem and progenitor cell aging: what markers can we use? *Exp. Gerontol.* 2008;43(11):998-1004
- Nettekoven S, Ströhle A, Trunz B, Wolters M, Hoffmann S, Horn R, Steinert M, Brabant G, Lichtinghagen R, Welkoborsky HJ, Tuxhorn I, Hahn A. Effects of antiepileptic drug therapy on vitamin D status and biochemical markers of bone turnover in children with epilepsy. *Eur. J. Pediatr.* 2008; 167(12):1369-1377
- Nickeleit I, Zender S, Sasse F, Geffers R, Brandes G, Sörensen I, Steinmetz H, Kubicka S, Carlomagno T, Menche D, Gütgemann I, Buer J, Gossler A, Manns MP, Kalesse M, Frank R, Malek NP. Argyrin a reveals a critical role for the tumor suppressor protein p27 (kip1) in mediating antitumor activities in response to proteasome inhibition. *Cancer. Cell.* 2008;14(1):23-35
- Ott M. A symphony of techniques for liver cell therapy, only applicable to rats? *J. Hepatol.* 2008;49(1):6-8
- Pischke S, Cornberg M, Manns MP. Hepatitis-assoziierte Kryoglobulinämie. *Internist (Berl)* 2008; 49(3):297-304
- Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, Spengler U, Gruengreiff K, Kaeser T, Schuchmann M, Bergk A, Forestier N, Deterding K, Manns MP, Trautwein C, The Hep-Net B/C Co-infection Study Group. The HEP-NET B/C co-infection trial: A prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J. Hepatol.* 2008;49(5):688-694
- Rifai K, Krisper P, Kribben A, Herget-Rosenthal S. Coagulation and fractionated plasma separation and adsorption. *Am. J. Transplant.* 2008; 8(9):1959-1960
- Sander LE, Frank SP, Bolat S, Blank U, Galli T, Bigalke H, Bischoff SC, Lorentz A. Vesicle associated membrane protein (VAMP)-7 and VAMP-8, but not VAMP-2 or VAMP-3, are required for activation-induced degranulation of mature human mast cells. *Eur. J. Immunol.* 2008;38(3):855-863
- Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J. Hepatol.* 2008;49(4):625-633
- Schneider A. Mangelernährung bei Adipositas: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie. *Akt Ernähr Med* 2008;33(06):280-283
- Schwettmann L, Wehmeier M, Jokovic D, Aleksandrova K, Brand K, Manns MP, Lichtinghagen R, Bahr MJ. Hepatic expression of A Disintegrin And Metalloproteinase (ADAM) and ADAMs with thrombospondin motives (ADAM-TS) enzymes in patients with chronic liver diseases. *J. Hepatol.* 2008;49(2):243-250

- Seidler U, Rottinghaus I, Hillesheim J, Chen M, Riederer B, Krabbenhöft A, Engelhardt R, Wiemann M, Wang Z, Barone S, Manns MP, Soleimani M. Sodium and chloride absorptive defects in the small intestine in Slc26a6 null mice. *Pflugers Arch.* 2008;455(4):757-766
- Sharma AD, Cantz T, Vogel A, Schambach A, Haridass D, Iken M, Bleidissel M, Manns MP, Schöler HR, Ott M. Murine embryonic stem cell-derived hepatic progenitor cells engraft in recipient livers with limited capacity of liver tissue formation. *Cell Transplant.* 2008;17(3):313-323
- Strassburg CP. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. *Pharmacogenomics* 2008; 9(6):703-715
- Strassburg CP, Lehner F, Kreipe HH. Clinical Challenges and Images in GI. *Gastroenterology* 2009; 136(2):406, 732
- Streetz KL, Vogel A. Searching high and low: cancer stem cells in the eye. *Hepatology* 2008; 47(6):2136-2137
- Suneetha PV, Mederacke I, Heim A, Bastürk M, Cornberg M, Strassburg CP, Manns MP, Wedemeyer H. Spontaneous clearance of chronic hepatitis C after liver transplantation: are hepatitis C virus-specific T cell responses the clue? *Liver Transpl.* 2008;14(8):1225-1227
- Templin C, Kotlarz D, Rathinam C, Rudolph C, Schätzlein S, Ramireddy K, Rudolph KL, Schlegelberger B, Klein C, Drexler H. Establishment of immortalized multipotent hematopoietic progenitor cell lines by retroviral-mediated gene transfer of beta-catenin. *Exp.Hematol.* 2008; 36(2):204-215
- Tuo B, Song P, Wen G, Sewald X, Gebert-Vogl B, Haas R, Manns M, Seidler U. Helicobacter pylori Vacuolating Cytotoxin Inhibits Duodenal Bicarbonate Secretion by a Histamine-Dependent Mechanism in Mice. *J.Infect.Dis.* 2009;199(4):505-512
- Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, de Knegt RJ, Zeuzem S, Manns MP, Hansen BE, Schalm SW, Janssen HL. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2008;47(6):1856-1862
- Volkman X, Anstaett M, Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ, Lehner F, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Bantel H. Caspase activation is associated with spontaneous recovery from acute liver failure. *Hepatology* 2008;47(5):1624-1633
- von Wagner M, Hofmann WP, Teuber G, Berg T, Goeser T, Spengler U, Hinrichsen H, Weidenbach H, Gerken G, Manns M, Buggisch P, Herrmann E, Zeuzem S. Placebo-controlled trial of 400 mg amantadine combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin for 48 weeks in chronic hepatitis C virus-1 infection. *Hepatology* 2008;48(5):1404-1411
- Wedemeyer J, Schneider A, Manns MP, Jackobs S. Endoscopic vacuum-assisted closure of upper intestinal anastomotic leaks. *Gastrointest.Endosc.* 2008;67(4):708-711
- Weismüller TJ, Prokein J, Becker T, Barg-Hock H, Klempnauer J, Manns MP, Strassburg CP. Prediction of survival after liver transplantation by pre-transplant parameters. *Scand.J.Gastroenterol.* 2008;43(6):736-746
- Weismüller TJ, Wedemeyer J, Kubicka S, Strassburg CP, Manns MP. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation - A model for pathogenesis? *J.Hepatol.* 2008;49(5):864-865
- Wiegand J. Newly acquired hepatitis C--many hurdles from diagnosis until treatment initiation.

- J.Gastroenterol.Hepatol. 2008;23(12):1782-1784
- Wiegand J, Deterding K, Cornberg M, Wedemeyer H. Treatment of acute hepatitis C: the success of monotherapy with (pegylated) interferon alpha. J.Antimicrob.Chemother. 2008;62(5):860-865
- Wiegand J, Wedemeyer H, Finger A, Heidrich B, Rosenau J, Michel G, Bock CT, Manns MP, Tillmann HL. A decline in hepatitis B virus surface antigen (hbsag) predicts clearance, but does not correlate with quantitative hbeag or HBV DNA levels. Antivir Ther. 2008;13(4):547-554
- Willenbring H, Sharma AD, Vogel A, Lee AY, Rothfuss A, Wang Z, Finegold M, Grompe M. Loss of p21 permits carcinogenesis from chronically damaged liver and kidney epithelial cells despite unchecked apoptosis. Cancer.Cell. 2008;14(1):59-67
- Wurstthorn K, Manns MP, Wedemeyer H. Natural history: the importance of viral load, liver damage and HCC. Best Pract.Res.Clin.Gastroenterol. 2008; 22(6):1063-1079
- Xu J, Song P, Miller ML, Borgese F, Barone S, Riederer B, Wang Z, Alper SL, Forte JG, Shull GE, Ehrenfeld J, Seidler U, Soleimani M. Deletion of the chloride transporter Slc26a9 causes loss of tubulovesicles in parietal cells and impairs acid secretion in the stomach. Proc.Natl.Acad.Sci. U.S.A. 2008;105(46):17955-17960
- Xue W, Krasnitz A, Lucito R, Sordella R, Vanaelst L, Cordon-Cardo C, Singer S, Kuehnel F, Wigler M, Powers S, Zender L, Lowe SW. DLC1 is a chromosome 8p tumor suppressor whose loss promotes hepatocellular carcinoma. Genes Dev. 2008;22(11):1439-1444
- Xue W, Zender L, Miething C, Dickins RA, Hernandez E, Krizhanovsky V, Cordon-Cardo C, Lowe SW. Senescence and tumour clearance is triggered by p53 restoration in murine liver carcinomas. Nature 2007;445(7128):656-660
- Zender L, Xue W, Zuber J, Semighini CP, Krasnitz A, Ma B, Zender P, Kubicka S, Luk JM, Schirmacher P, McCombie WR, Wigler M, Hicks J, Hannon GJ, Powers S, Lowe SW. An oncogenomics-based in vivo RNAi screen identifies tumor suppressors in liver cancer. Cell 2008;135(5):852-864
- Zeuzem S, Berg T, Moeller B, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, Sarrazin C, Hueppe D, Zehnter E, Manns MP. Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C. J.Viral Hepat. 2009;16(2):75-90
- Zheng W, Kuhlicke J, Jäckel K, Eltzhig HK, Singh A, Sjöblom M, Riederer B, Weinhold C, Seidler U, Colgan SP, Karhausen J. Hypoxia inducible factor-1 (HIF-1)-mediated repression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) in the intestinal epithelium. FASEB J. 2009;23(1):204-213

Übersichtsarbeiten

- Arnold D, Siewczynki R, Kubicka S, Hacker U, Schmoll HJ. Kolorektales Karzinom: Primärtherapie bei fortgeschrittener Metastasierung. Onkologie 2008;31(Suppl. 5):3-9
- Bachmann O, Manns MP, Seidler U. Chronische Durchfallerkrankungen : Differenzialdiagnostik für Hausarzt und Klinik. Notfall und Hausarztmedizin 2008;34(3):140-144
- Bahr MJ, Boozari B: An unusual case of ascites. Gut 2008;57(4):467
- Bahr MJ, Wedemeyer J: Leitsymptom Erbrechen - Differenzialdiagnostik für den Notarzt. Notfall & Hausarztmedizin 2008 2008;34(3):120-125

- Ciesek S, Steinmann E, Manns MP, Wedemeyer H, Pietschmann T. The suppressive effect that myriocin has on hepatitis C virus RNA replication is independent of inhibition of serine palmitoyl transferase. *J.Infect.Dis.* 2008;198(7):1091-1093
- Cooksley H, Chokshi S, Maayan Y, Wedemeyer H, Andreone P, Gilson R, Warnes T, Paganin S, Zoulim F, Frederick D, Neumann AU, Brosgart CL, Naoumov NV. Hepatitis B virus e antigen loss during adefovir dipivoxil therapy is associated with enhanced virus-specific CD4+ T-cell reactivity. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2008; 52(1):312-320
- Greten TF, Korangy F, Manns MP, Malek NP. Molecular therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Br.J.Cancer* 2009;100(1):19-23
- Greten TF, Manns MP. Das hepatozelluläre Karzinom. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 2008;133(38):1907-1910
- Greten TF, Manns MP, Korangy F. Immunotherapy of HCC. *Rev.Recent.Clin.Trials* 2008;3(1):31-39
- Hadem J, Boozari B, Manns MP, Gebel MJ. Zufallsbefund beim Ultraschall: woher kommt die freie Flüssigkeit im Bauchraum? *MMW Fortschr.Med.* 2008;150(24):42-5; quiz 46
- Haridass D, Narain N, Ott M. Hepatocyte transplantation: waiting for stem cells. *Curr.Opin.Organ. Transplant.* 2008;13(6):627-632
- Hegyí P, Rakonczay Z Jr, Farkas K, Venglovecz V, Ozsvári B, Seidler U, Gray MA, Argent BE. Controversies in the role of SLC26 anion exchangers in pancreatic ductal bicarbonate secretion. *Pancreas* 2008;37(2):232-234
- Kubicka S, Manns M. Leberzellkarzinom: richtiges Vorgehen bei Diagnose und Therapie. *Best Practice Onkologie* 2008;3(5):6-19
- Kubicka S, Manns MP. Hepatozelluläres Karzinom. *Gastroenterologe* 2008;3(2):147-157
- Kubicka S, Manns MP. Hepatozelluläres Karzinom. *Onkologie* 2008;14(5):539-550
- Kühnel F, Kubicka S. Reshaping AAV vectors for liver gene therapy. *Hepatology* 2008;48(5):1714-1717
- Kümpers P, Tiede A, Kirschner P, Girke J, Ganser A, Peest D. Legionnaires' disease in immunocompromised patients: a case report of Legionella longbeachae pneumonia and review of the literature. *J.Med.Microbiol.* 2008;57(Pt 3):384-387
- Malmberg EK, Pelaseyed T, Petersson AC, Seidler UE, De Jonge H, Riordan JR, Hansson GC. The C-terminus of the transmembrane mucin MUC17 binds to the scaffold protein PDZK1 that stably localizes it to the enterocyte apical membrane in the small intestine. *Biochem.J.* 2008;410(2):283-289
- Mauss S, Wedemeyer H. Treatment of chronic hepatitis B and the implications of viral resistance to therapy. *Expert Rev.Anti Infect.Ther.* 2008; 6(2):191-199
- Pietschmann T, Steinmann E, Ciesek S. Hepatitis C virus cell culture models--new perspectives for research and clinic. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 2008; 133(30):1580-1584
- Pohl D, Fox M, Fried M, Göke B, Prinz C, Mönnikes H, Rogler G, Dauer M, Keller J, Lippl F, Schiefke I, Seidler U, Allescher HD, Kandahar Study Group. Do we need gastric acid? *Digestion* 2008;77(3-4):184-197
- Rifai K. Extracorporeal albumin dialysis. *Hepatol. Res.* 2008; 38(s1The 6 Japan Society of Hepatology Single Topic Conference: Liver Failure: Recent Progress and Pathogenesis to Management. 28-29 September 2007, Iwate, Japan):S41-S45

- Rifai K, Manns MP. Leberschäden durch arzneiliche, pflanzliche und nahrungsergänzende Mittel: Therapie einschließlich Lebertransplantation. *Verdauungskrankheiten* 2008;26(3):124-131
- Sancho-Bru P, Najimi M, Caruso M, Pawelyn K, Cantz T, Forbes SJ, Roskams T, Ott M, Gehling U, Sokal E, Verfaillie C, Muraca M. Stem and progenitor cells for liver repopulation: can we standardize the process from bench to bedside? *Gut* 2009; 58(4):594-603
- Sander LE, Obermeier F, Dierssen U, Kroy DC, Singh AK, Seidler U, Streez KL, Lutz HH, Müller W, Tacke F, Trautwein C. Gp130 signaling promotes development of acute experimental colitis by facilitating early neutrophil/macrophage recruitment and activation. *J.Immunol.* 2008;181(5):3586-3594
- Schneider A, Momma M. Folgeerkrankungen und Komplikationen der Adipositas. *Gastroenterologe* 2008;3(5):391-398
- Schrem H, Till N, Becker T, Bektas H, Manns MP, Strassburg CP, Klempnauer J. Langzeit-Outcome nach Lebertransplantation. *Chirurg* 2008; 79(2):121-129
- Seidler U, Singh A, Chen M, Cinar A, Bachmann O, Zheng W, Wang J, Yeruva S, Riederer B. Knockout mouse models for intestinal electrolyte transporters and regulatory PDZ adaptors: new insights into cystic fibrosis, secretory diarrhoea and fructose-induced hypertension. *Exp.Physiol.* 2009; 94(2):175-179
- Singh AK, Amlal H, Haas PJ, Dringenberg U, Fussell S, Barone SL, Engelhardt R, Zuo J, Seidler U, Soleimani M. Fructose-induced hypertension: Essential role of chloride and fructose absorbing transporters PAT1 and Glut5. *Kidney Int.* 2008; 74(4):438-447
- Singh AK, Sjöblom M, Zheng W, Krabbenhöft A, Riederer B, Rausch B, Manns MP, Soleimani M, Seidler U. CFTR and its key role in in vivo resting and luminal acid-induced duodenal HCO₃(-) secretion. *Acta Physiol. (Oxf)* 2008;193(4):357-365
- Strassburg CP, Bahr MJ, Becker T, Klempnauer J, Manns MP. Fortschritte in der Immunsuppression. *Chirurg* 2008;79(2):149-156
- Strassburg CP, Kalthoff S, Ehmer U. Variability and function of family 1 uridine-5'-diphosphate glucuronosyltransferases (UGT1A). *Crit.Rev.Clin. Lab.Sci.* 2008;45(6):485-530
- Strassburg CP, Lankisch TO, Manns MP, Ehmer U. Family 1 uridine-5'-diphosphate glucuronosyltransferases (UGT1A): from Gilbert's syndrome to genetic organization and variability. *Arch.Toxicol.* 2008;82(7):415-433
- Trarbach T, Kubicka S, Hacker U, Ridwelski K, Reinacher-Schick A. Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms. *Onkologie* 2008;31(Suppl. 5):19-23
- Wedemeyer J, Vosskuhl K. Role of gastrointestinal eosinophils in inflammatory bowel disease and intestinal tumours. *Best Pract.Res.Clin.Gastroenterol.* 2008;22(3):537-549
- Weismüller TJ, Wedemeyer J, Kubicka S, Strassburg CP, Manns MP. The challenges in primary sclerosing cholangitis--aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. *J.Hepatol.* 2008; 48 Suppl 1:S38-57
- Wölk B, Wedemeyer H. Hepatitis C virus living off the fat of the land. *Hepatology* 2008;47(1):343-345
- Zender L, Kubicka S. Molecular pathogenesis and targeted therapy of hepatocellular carcinoma. *Onkologie* 2008;31(10):550-555

Zender L, Kubicka S. Androgen receptor and hepatocarcinogenesis: what do we learn from HCC mouse models? *Gastroenterology* 2008; 135(3):738-740

Zender L, Lowe SW. Integrative oncogenomic approaches for accelerated cancer-gene discovery. *Curr.Opin.Oncol.* 2008;20(1):72-76

Buchbeiträge, Monografien

Cornberg M, Manns MP, Protzer U. Leber. In:Marre R, Battegay M. [Hrsg.]:*Klinische Infektiologie : Infektionskrankheiten erkennen und behandeln; mit 253 Tabellen.-2., aktualisierte und erw. Aufl. München u.a.:Elsevier, Urban & Fischer, 2008.-S.465-504*

Greten TF, Manns MP. Das hepatozelluläre Karzinom: Diagnostik und aktuelle Therapiekonzepte. UNI-MED Science.-Bremen [u.a.]:UNI-MED Verl., 2008.- 94 S.

Hadem J, Manns MP. Allgemeine und spezielle Labor- und Funktionsdiagnostik. In:Riemann JF, Fischbach W, Galle PR, Mössner J. [Hrsg.]:*Gastroenterologie : das Referenzwerk für Klinik und Praxis; Bd.1 Intestinum : 424 Tabellen.-Stuttgart u.a.:Thieme, 2008.-S.148-167*

Hadem J, Manns MP. Primär biliäre Zirrhose. In: Riemann JF, Fischbach W, Galle PR, Mössner J. [Hrsg.]:*Gastroenterologie : das Referenzwerk für Klinik und Praxis; Bd.1 Intestinum : 424 Tabellen.-Stuttgart u.a.:Thieme, 2008.-S.1387-1392*

Mederacke I, Cornberg M, Wedemeyer H, Manns MP. Treatment of Hepatitis C. In:Adler G. [Hrsg.]: *Chronic inflammation of liver and Gutproceedings of the Falk Symposium 163 held in Hangzhou, People's Republic of China, March 14-15 2008.-Dordrecht:Springer, 2009.-S.105-119-(Falk Symposium; 163)*

Mix H, Manns MP. Digestive System and Autoimmunity. In:Font J, Ramos-Casals M, Rodes J. [Hrsg.]:*Digestive involvement in systemic autoimmune diseases.-Amsterdam; Oxford:Elsevier, 2008.-S.3-14-(Handbook of systemic autoimmune diseases; 8)*

Rifai K, Tetta C, Ronco C. Liver support with Fractionated Plasma Separation and Adsorption and Prometheus. In:Vincent JL. [Hrsg.]:*Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine.-Berlin, Heidelberg:Springer Science + Business Media Inc, 2008.-S.777-784*

Abstracts

2008 wurden 138 Abstracts publiziert.

Promotionen

Chen, Ming Min (PhD): Intestinal Na⁺/H⁺ exchanger isoform NHE3 regulation: A Story of PDZ-Complexes, Anion and Nutrient Transporters, and the Cytoskeleton.

Efken, Philipp Bernhard (Dr.med.): Die Bedeutung der TRAIL-vermittelten Apoptose für die Leberschädigung und das Therapieansprechen bei chronischer Hepatitis C Virus Infektion.

Küsel, Vera (Dr.med.): Lebertransplantation bei primär sklerosierender Cholangitis: Einfluss und Bedeutung der chronisch entzündlichen Darmerkrankung.

Meyer, Christian W. (Dr.med.): Der Einfluss kurzer Telomere auf den Verlauf der Dextransulfat-induzierten Kolitis im Mausmodell.

Petrykowka, Susanne (Dr.med.): Untersuchungen zur Tumor-abhängigen Immunantwort bei Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom.

Schlaphoff, Verena (Dr.rer.nat.): Functional and

Phenotypic Characterization of Virus-specific CD8+ T cells in Humans.

Singh, Anurag Kumar (PhD): Duodenal mucosal bicarbonate secretion: role of CFTR, Slc26a6, carbonic anhydrase (II) and NHERF family adapter proteins in health and disease.

Tegtmeyer, Björn (Dr.med.): Bedeutung der Hepatitis B Koinfektion für die chronische Hepatitis C.

Volkmann, Xandra (Dr.rer.nat.): Zur Rolle von Caspasen und Apoptose in Lebererkrankungen.

Wang, Chun (Dr.med.): Role of Parvovirus B19 in Hepatitis C.

Master

Kunze, Stefanie: An analysis of the protective effects of agonistic anti-4-1BB mAb versus soluble 4-1BB-Ig on inflammatory bowel disease in immunodeficient mice reconstituted with CD4+CD45RB high T cells.

Stipendien

Ciesek, Sandra (Dr.med.): Reisestipendium der GSK-Stiftung.

Heidrich, Benjamin: Reisestipendien der Glaxo-SmithKline Stiftung, AASLD San Francisco.

Pischke, Sven: Reisestipendien der Glaxo-SmithKline Stiftung, AASLD San Francisco.

Schlaphoff, Verena (Dr.rer.nat.): Reisestipendien der Glaxo-SmithKline Stiftung, AASLD San Francisco.

Wissenschaftspreise

Bantel, Heike (PD Dr.med.): Innovationspreis der Deutschen Hochschulmedizin.

Chen, Ming Min: Travel Award der Physiological Society.

Chen, Ming Min und Song, P.: Travel Award des SPS.

Deterding, Katja (Dr.med.): Travel Awards European Association for the Study of the Liver (EASL-Tagung).

Ernst, Thomas (Dr.med.): Prometheus -ein neues Leberunterstützungsverfahren bei Patienten mit akut-auf-chronischem Leberversagen.

Heidrich, Benjamin: Travel Awards European Association for the Study of the Liver (EASL-Tagung).

Kubitschke, Anne (Dr.med.): Dissertationspreis der Norddeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie.

Lankisch, Tim (Dr.med.): Förderpreis der Niedersächsischen Krebsgesellschaft Thema: Verhinderung von Nebenwirkungen bei Darmkrebstherapie.

Lankisch, Tim (Dr.med.): Norddeutsche Gesellschaft für Gastroenterologie; 2. Preis: Der besondere gastroenterologische Fall.

Malek, Nisar P. (Prof.Dr.med.): Wissenschaftspreis der AIO.

Malek, Nisar P. (Prof.Dr.med.): Georg Friedrich Zimmermann Preis der Deutschen Hypothekbank.

Potthoff, Andrej (Dr.med.): Travel Awards European Association for the Study of the Liver (EASL-Tagung).

Schlaphoff, Verena (Dr.rer.nat.): Travel Awards European Association for the Study of the Liver (EASL-Tagung).

Schlaphoff, Verena (Dr.rer.nat.): Travel Awards European Association for the Study of the Liver (Monothematic Conference Liver Immunology Dezember).

Singh, Anurag Kumar: Novartis Travel Award.

Singh, Anurag Kumar: Poster prize der European CF Foundation.

Singh, Anurag Kumar: Young Investigator Award der Physiological Society.

Song, P.: Erster Preis des „Young Investigator Awards“ der Scandinavian Physiological Society.

Stegmann, Kerstin: Travel Awards European Association for the Study of the Liver (Monothematic Conference Liver Immunology Dezember).

Stegmann, Kerstin: Travel Awards European Association for the Study of the Liver (EASL-Tagung).

Suneetha, PV.: Travel Awards European Association for the Study of the Liver (EASL-Tagung).

Suneetha, PV.: Travel Awards European Association for the Study of the Liver (Monothematic Conference Liver Immunology Dezember).

Wang, Chun (Dr.med.): Travel Awards European Association for the Study of the Liver (EASL-Tagung 2008)

Wedemeyer, Heiner (PD Dr.med.): Präventionspreis der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin.

Weismüller, Tobias J. (Dr.med.): EASL-Travel-Bursary für Poster: impact of liver allocation policy on 3-month survival after liver transplantation: a single-center evaluation after meld-based allocation.

Patente

Malek, Nisar P. (Prof.Dr.med.): EP07004185.0 Argyrin A/F and derivatives thereof as inhibitors of the degradation of p27 for the treatment of cancer.

Zender, Lars (Dr.med.): In vivo Tumor suppressor gene screening using RNA interference libraries.

Zender, Lars (Dr.med.): Methods for treating Fibrosis by modulating Cellular Senescence.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bachmann, Oliver (Dr.med.): Gutachtertätigkeiten für folgende Zeitschriften: European Journal of Physiology, Acta Physiologica, American Journal of Physiology- Gastrointestinal and Liver Physiology.

Bahr, Matthias (PD Dr.med.): Zeitschriften-Reviews Der Internist, Wiener Klinische Wochenschrift, Deutsche Medizinische Wochenschrift, Hepatology, Journal of Hepatology Gutachten zur Forschungsförderung Jubiläumsfonds der Österreichischen Nationalbank, National Medical Research Council of Singapore Konsensus-Konferenzen S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und des Kompetenznetzes Hepatitis S3-Leitlinie „Aszites“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Gutachten zur Forschungsförderung Jubiläumsfonds der Österreichischen Nationalbank, National Medical Research Council of Singapore Konsensus-Konferenzen Gutachten zur Forschungsförderung Jubiläumsfonds der Österreichischen Nationalbank, National Medical Research Council of Singapore Konsensus-Konferenzen.

Bantel, Heike (PD Dr.med.): Reviewing Tätigkeiten bei Gastroenterology, Hepatology, J Hepatology, GUT, Blood, Oncogene, Liver Transplantation, Scan J Gastroenterol, Am J Gastroenterol, J Biochem, Nat Rev Microbiol, Nat Rev Mol Cell Biol, Cell Death; Reviewing Tätigkeiten bei den Fördereinstellungen DFG und Deutsche Krebshilfe.

Boozari, Bitra (Dr.med.): Review-Tätigkeit: Hepatogastroenterology.

Cornberg, Markus (Dr.med.): Geschäftsführer des Kompetenznetz Hepatitis Medizinischer Geschäftsführer der Deutschen Leberstiftung; Mitglied im Koordinationsgremium der S3-Leitlinie zum Management der Hepatitis C-Virusinfektion Programmkomitee 6. Hep-Net Symposium; Gutachter für folgende Fachzeitschriften: J. Hepatology, Journal of Virology, Alimentary Pharmacology & Therapeutics, Gutachtertätigkeit für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG).

Gebel, Michael (Prof.Dr.med.): Gutachter Zeitschriften: Ultraschall Med, Zeitschrift für Gastroenterologie; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Ultraschall Med; Weitere Tätigkeiten in der Forschung und Service für Societies: 1. Delegierter der DEGUM bei der AWMF; 2. Stellvertretender Sprecher des neu gegründeten Arbeitskreis „Virtuelle Sonographie“ der DEGUM 3. S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der chronischen Pankreatitis“; Mitglied der Arbeitsgruppe Diagnostik der DGVS/AWMF 4. S3-Leitlinie „Sonographische Untersuchung der Gallenwege“; Mitglied der Expertengruppe der DEGUM/AWMF.

Greten, Tim (Prof.Dr.med.): Sprecher der Arbeitsgruppe hepatobiliäre Karzinome der AIO; Reviewing Tätigkeiten Gastroenterology, Hepatology, Journal of Hepatology, Cancer Research, Journal of Immunology, Clinical Cancer Research, Cancer; Zeitschrift für Gastroenterologie; Vorsitzender des Auswahlkomitees für den Bereich Onkologie der DGVS.

Jäckel, Elmar (Dr.med.): Fachgutachter der DFG. Reviewer für folgender Zeitschriften: J. Hepatology, Journal of Immunology, Diabetes, Hormones and metabolic research, J of Autoimmunity, Diabetes Research, European Journal Internal Medicine.

Malek, Nisar P. (Prof.Dr.med.): Reviewing Tätigkeiten:

EMBO Journal, PNAS, Molecular and Cellular Biology, Journal of Hepatology, Journal of Virology; Sprecher der Arbeitsgruppe Wirkstoffentwicklung/ Frühe Phase1/2 Studien der AIO.

Manns, Michael P. (Prof.Dr.med.): Sprecher Sonderforschungsbereich 738 der DFG „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“; Sprecher KFO der DFG „Molekulare Grundlagen und konsekutive Therapieansätze beim hepatzellulären Karzinom“; Sprecher Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net) des BMBF; Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, Akademie der Wissenschaften zu Göttingen, Aufsichtsrat: Universitätsklinikum Erlangen, Klinikum der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Universitätsmedizin Mainz; Vorsitz: Kommission „Struktur-Krankenversorgung“ Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM); Ehrenmitglied: Argentinische Gesellschaft für Hepatologie seit 2005 und Ungarische Gesellschaft für Gastroenterologie seit 2006; Editor: Der Internist, der Gastroenterologe; Associate Editor: Journal of Hepatology, Seminars in Liver Disease; Board Member: Journal of Gastroenterology, Medizinische Klinik, Liver Transplantation, Journal of Viral Hepatitis; Gutachter: Nature Medicine, Hepatology, Gastroenterology, Lancet, New Engl. J. Med.; Proc. Nat. Acad. Sci USA, u.a.; Gutachter: Deutsche Krebshilfe, Schweizer Nationalfond, Wellcome Trust UK, Irish Research Fund, INSERM u.a. regelmäßiger Gutachter bei der Besetzung von Lehrstühlen und ähnlichen akademischen Positionen im In- und Ausland, vor allem USA und England; Vorsitzender des Kuratoriums des Johann-Georg-Zimmermann Vereins, Hannover; Mitglied im Kuratorium der GSK Stiftung Göttingen, Mitglied im Vorstand der Paul Martini Stiftung Berlin; Vorstandsmitglied und Koordinator der Surveillance Platform des europäischen Kompetenznetzwerks zur Erforschung

viraler Resistenzen-VIRGIL; Vorstand Deutsche Leberhilfe e.V.; Vorstandsvorsitzender Deutsche Leberstiftung; wissenschaftlicher Beirat: Deutsche Chron- Colitisvereinigung (DCCV)e.V., Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Norddeutsche Gesellschaft für Gastroenterologie e.V. (NDGG); Koratorium: GASTRO-LIGA e.V. .

Ott, Michael (Prof.Dr.med.): Gutachtertätigkeit für mehrere Journals u.a. Stem Cells, Hepatology, Gastroenterology, J.of Hepatology.

Potthoff, Andrej (Dr.med.): Reviewing Tätigkeit: GUT Rezensionen: Koinfektion Hepatitis und HIV (Mauss, Jäger, Rockstroh)- Rezension Zeitschrift Arzneimitteltherapie 2008, 26. Jahrgang, Heft 10, S.361.

Rifai, Kinan (PD Dr.med.): Reviewing Tätigkeit bei Journal of Hepatology, Liver Transplantation, Transplantation International, Artificial Organs, European Surgical Research, Metabolic Brain Disease, Journal of Medical Case Reports, Therapeutic Apheresis & Dialysis, Wiener Klinische Wochenschrift; Mitglied Subcommittee und Reviewer IFB-Tx MHH.

Seidler, Ursula (Prof.Dr.med.): GI Section Editor von „Acta Physiologica“, Digestive Disease Week, Abstract review Committees: „Diarrheal disorders“ und „Gastric secretion“; Fachgutachter der DFG, für das Wihlem Roux Nachwuchsförderungsprogramm, für den Österreichischen Jubiläumsfonds, die Deutsche Krebshilfe, die Hungarian Academy of Sciences, Fortüne-Programm der Uni-Tübingen, Externer Gutachter für Promotionen und Habilitationen, Gutachter für Promotionen an der MHH; Mitglied des Hochschulwahlgremiums der Deutschen Studienstiftung, Vertrauensdozent der Deutschen Studienstiftung; Reviewer für folgen-

de Zeitschriften: Am. J. Physiol. Cell Physiology, Am. J. Physiol Gastroint. Liver, Gastroenterology, J.Physiol. (Lond), Pflügers archives, Acta Physiologica, Life Sciences, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Alimentary Pharmacology and Therapeutics, Experimental Physiology.

Strassburg, Christian P. (Prof. Dr.med.): Member international autoimmune hepatitis group, scientific committee International Society for the Study of Xenobiotics (ISSX), Editorial Board World Journal of Gastroenterology; Vorsitzender der Arbeitsgruppe Transplantation der DGVS, Adhoc Gutachter: J. Hepatology, Gastroenterology, Pharmacogenetics and Genomics, Drug Metabolism and Disposition, Gut, International Journal of Colorectal Diseases, Liver Transplantation, Liver International; Gutachter Deutsche Forschungsgemeinschaft; Mitglied AASLD, EASL, GASL, DGVS, DGIM.

Vogel, Arndt (Dr.med.): Reviewing Tätigkeit: American Journal of Physiology, Digestion, Expert Review of Clinical Immunology, Expert Review of Anticancer Therapy, Hepatology, Journal of Hepatology, Journal of Inherited Metabolic disease, Liver transplantation, Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development.

Wedemeyer, Heiner (PD Dr.med.): Gewähltes Mitglied im Scientific Committee der European Association for the Study of the Liver; Leiter der AG-2 („Prophylaxe und akute Hepatitis C“) der Deutschen Konsensuskonferenz zur Hepatitis C; Koordinator der Modellregion Nord des Kompetenznetzes Hepatitis; Vertreter der Wissenschaftlichen Mitarbeiter in der Forschungskommission der Medizinischen Hochschule Hannover; Faculty of 1000 Medicine. Section Liver Failure & Liver Disease; Editorial Board: Journal of Hepatology, World Journal of Gastroenterology, Therapeutic

Advances in Gastroenterology; Gutachtertätigkeit für zahlreiche Zeitschriften (inkl. JCI, Gastroenterology, Hepatology; Journal of Immunology, Journal of Virology, Journal of Hepatology, GUT).

Wedemeyer, Jochen (Dr.med.): Reviewing Tätigkeiten bei Gastrointestinal Endoscopy, Journal of Hepatology, World Journal of Surgical Oncology.

Weismüller, Tobias J.(Dr.med.): Gutachtertätigkeit für Journal of Hepatology.

Zender, Lars (Dr.med.): Reviewer Taetigkeit: Journal of Hepatology, Trends in Endocrinology and Metabolism, Cancer Biology and Therapy, Journal of Biotechnology. Mitglied Abstract-Auswahlkomitee der United European Gastroenterology Week (UEGW).

Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

■ Direktor: Prof. Dr. Arnold Ganser

Tel.: 0511 / 532-3021 • E-Mail: ganser.arnold@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/250.html

Forschungsprofil

Die Abteilung forscht anwendungs- und grundlagenbezogen in den Bereichen der Hämatologie (hier insbesondere Leukämie- und Transplantationsforschung), Hämostaseologie und Onkologie. Die mit Frau Prof. M. Scherr besetzte Professur für molekulare Hämatologie befasst sich in enger Kooperation mit Prof. Eder mit der Regulation der Genexpression durch kleine nicht-kodierende RNAs (RNA-Interferenz, miRNAs) und untersucht mittels lentiviralem Gentransfer Differenzierungsvorgänge in normalen und malignen hämatopoetischen Stammzellen (Arbeitsgruppenleiter: Prof. Scherr, Prof. Eder). Diese Arbeitsgruppe hat auf ihren Gebieten methodologisch einen Vorsprung, der weltweite Kooperationen begünstigt. Weitere in der Leukämieforschung aktive Arbeitsgruppen befassen sich mit der Bedeutung von MN1, WT1, MLL5 und weiteren potentiellen Onkogenen (Dr. M. Heuser, Dr. F. Damm) sowie mit gestörten Signalwegen bei der malignen Entartung (PD Dr. Reuter, Dr. rer. nat. Venturini) bzw. mit der Bedeutung von gestörten Protein/DNA-Interaktionen in der Differenzierung (PD Dr. Krauter, Dr. K. Wagner). Diese präklinischen Untersuchungen werden komplementiert durch die großen klinischen multizentrischen Studien zur akuten myeloischen Leukämie und myelodysplastischen Syndromen, die von der Klinik geleitet werden (Prof. Ganser, PD Dr. Krauter, Dr. Dr. Stadler) und die von Untersuchungen zur Modulation des knochenmarkständigen Immunsystems begleitet werden (Prof. Mischak-Weissinger, Dr. K. Püllmann). In der Transplantationsforschung ergänzen sich präklinische Projekte zur GvHD und GvL (Prof. Mischak-Weissinger, Prof. Franzke) und klinische Studien zu neuen Konditionierungsverfahren (Prof. Mischak-Weissinger, Prof. Ganser, Dr. Buchholz, PD Dr. Krauter, Prof. Eder). Die prädiktiven Proteomanalysen bei stammzelltransplantierten Patienten (Prof. univ. Mischak-Weissinger) sind international wegweisend. Innerhalb des IFB-Tx bearbeiten weitere Arbeitsgruppen die Pathophysiologie der GvHD (Prof. Eder, Dr. C. Könecke), des Endothels und des Hämostasesystems (Dr. A. Trummer). Im Rahmen der Exzellenzinitiative REBIRTH untersucht die Arbeitsgruppe von Frau Prof. in Dr. Striepecke den Einsatz lentiviral programmierter dendritischer Zellen zur tumor- und infektionsspezifischen Therapie in präklinischen Modellen. Schwerpunkte der hämostaseologischen Forschung sind innerhalb dieses größten Zentrums in Norddeutschland Untersuchungen zur Entstehung und Behandlung der Hemmkörperhämophilie (Dr. Tiede, Dr. Eisert), der Thrombozytenfunktionen (Dr. M. Varvenne) und die klinische Versorgung von Patienten mit seltenen angeborenen und erworbenen Störungen der Blutgerinnung. Die onkologische Forschung konzentriert sich auf translationale Forschung (Dr. Grünwald, PD Dr. Reuter) sowie klinische Phase I-III-Studien z. B. innerhalb der EORTC (PD Dr. Reuter, Dr. Grünwald, Dr. M. Fenner, Dr. M. Port). In

der Lymphomforschung werden sowohl translationale Projekte als auch innovative neue Therapien erfolgreich bearbeitet (Prof. Peest, Dr. Kofahl-Krause).

Forschungsprojekte

Risk prediction and target identification in acute myeloid leukemia (AML)

Despite advances in our understanding of the cellular and molecular basis of leukemia, the standard treatment of AML continues to rely on a 30 year old, side-effect rich chemotherapy regime with cytarabine and anthracycline, producing long-term survival rates of 20-30%. Major improvements in treatment can be envisaged with the development of new strategies that specifically impair the functional properties of leukemic stem cells by stimulating their differentiation and attendant loss of self-renewal and/or that target the self-renewal machinery directly. Our approach to improve the understanding and treatment of AML is to develop and characterize new disease models, and to test novel treatment approaches in these models. Gene expression profiling has been extensively used during the last years to characterize the transcriptome of AML cells. To identify genes relevant for primary drug resistance we compared gene expression profiles of leukemic cells from patients with good or poor response after the first induction chemotherapy. We identified a set of genes that was upregulated in drug resistant patients and was significantly associated with genes overexpressed in normal hematopoietic stem cells (Heuser et al. *Haematologica* 2005). One of the genes most highly upregulated in this signature was meningioma 1 (MN1), a highly conserved gene without apparent homologies to other known proteins. The meningioma (disrupted in balanced translocation) 1 (MN1) gene was first identified as a fusion partner of TEL, an ETS transcription factor, in patients with myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome containing the translocation t(12;22)(p13;q11). MN1 is expressed at high levels in hematopoietic progenitor cells, and is rapidly downregulated during differentiation to mature myeloid or erythroid cells. We found that high MN1 expression is associated with a poor prognosis in a cohort of 142 AML patients with a normal karyotype (Heuser et al. *Blood* 2006). We have demonstrated using retroviral gene transfer and bone marrow transplantation that MN1 overexpression was sufficient to induce a rapidly lethal AML in mice (Figure 1A and 1B). Engineered overexpression of MN1 in bone marrow cells also readily gave rise to immortalized cytokine dependent cell lines of an immature myeloid phenotype that were transplantable and highly leukemogenic. We found strong evidence that MN1 blocks differentiation by repressing transcription of RAR α target genes in hematopoietic cells. Specifically, overexpression of MN1 in a murine cell line model increased resistance to all-trans retinoic acid- (ATRA) induced differentiation by >3,000-fold (Figure 1C). Interestingly, in a clinical trial of AML patients older than 60 years treated with standard chemotherapy with or without ATRA, patients with high MN1 expression levels did not benefit from ATRA treatment whereas patients with low MN1 expression levels survived significantly longer when treated with ATRA (Figure 1D, Heuser et al. *Blood* 2007). Thus, MN1 is a key factor that blocks differentiation in AML cells and it will be interesting whether blocking MN1 can overcome the differentiation block in leukemic cells. In an attempt to identify genes and transcriptional networks that are

aberrantly regulated in leukemia several groups have compared DNA methylation, histone methylation or acetylation of leukemic samples with normal cells. A global increase in DNA methylation was found in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) and AML, and hypermethylation of specific genes has been used as a marker of minimal residual disease. DNA methylation inhibitors have shown durable responses in up to 20 percent of AML and MDS patients which do not qualify for intensive

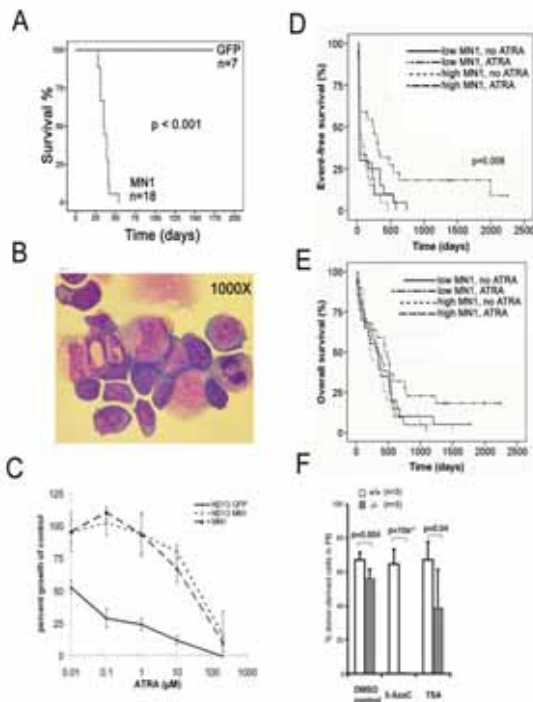


Fig. 1: Risk prediction and target identification in acute myeloid leukemia (AML) (A) Survival curves for mice transplanted with MN1-transduced (n = 18, 5 independent experiments) or GFP control-transduced (n = 7, 3 independent experiments) BM cells. (B) Representative Wright-Giemsa stained cytopsin preparation of BM cells from a leukemic mouse (MN1). (C) In vitro cytotoxicity assay. ND13+MN1, ND13+CTL, or MN1 cells were incubated at a cell density of 4x10⁴ cells/mL in the presence of either DMSO (1/1000th of total volume, = control) or increasing concentrations of ATRA. After 72 hours viable cells were counted. Proliferation inhibition is expressed as % growth of control (mean ± SD of 3 independent experiments, P=.007 for ND13+MN1 vs. ND13+CTL). (D, E) Event-free and overall survival of AML patients > 60 years of age treated with standard chemotherapy ± ATRA and stratified for MN1 expression above or below the median expression (Kaplan-Meier survival analysis, log-rank test). (F) 5-AzaC treatment of Mll5^{-/-} mice efficiently depletes HSCs from bone marrow; Mll5^{+/+} or Mll5^{-/-} mice were injected s.c. with 5% DMSO (Control), 5-AzaC (1 mg/kg), or TSA (1 mg/kg) on day 1, 4, 6, 8, 11, and 13 (3 mice per genotype and drug); on day 21 bone marrow cells were harvested, retrovirally marked with YFP, and transplanted into wild type recipients (6 mice per genotype and drug). Mean and SD of percentage of treated donor-derived (YFP-positive) cells reconstituted in peripheral blood of wild type recipients as analyzed after 4 weeks by FACS analysis.

chemotherapy, leaving 80 percent primarily resistant. Interestingly, MDS patients with a karyotype of monosomy 7 or a partial deletion of chromosome 7 had an increased response rate to decitabine. Recently, we have characterized a loss of function model of MLL5, a member of the MLL gene family that is located on chromosome 7. We found that normal hematopoietic stem cells (HSC) of MLL5 null

mice were dramatically depleted upon decitabine treatment through induction of myeloid differentiation, whereas HSCs of wildtype mice were not affected (Figure 1E, Heuser et al. Blood 2008). This observation together with the decitabine response in patients with deletion of chromosome 7 suggest that MLL5 may play an important role in de novo resistance to DNA methyltransferase inhibitors and that MLL5 expression may constitute a novel biomarker to predict the response to DNA methylation inhibitors in patients with AML or MDS. Work in our laboratory will continue to identify and validate biomarkers in AML and to develop strategies for targeted therapies.

■ Projektleitung: Dr. M. Heuser, Haiyang Yun, Prof. Dr. A. Ganser; Kooperationspartner: Prof. Dr. S. Aparicio, Prof. Dr. R. K. Humphries; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Klinische Studien der AMLSG zur Therapieoptimierung bei akuter myeloischer Leukämie (AML)

■ Projektleitung: Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter; Förderung: BMBF, Carreras-Stiftung, Kompetenznetzwerk „Akute und chronische Leukämien“, Teilprojekt 13.

Immunmodulatorische Therapie der myelodysplastischen Syndrome (ATG/CsA)

■ Projektleitung: Prof. Dr. A. Ganser, Dr. Dr. M. Stadler, Dr. C. Dobbstein; Förderung: BMBF, Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“, Teilprojekt 15, Multicenterstudie

A multicenter, randomized, double-blind-placebo-controlled, 3-arm study of the efficacy and safety of 2 doses of lenalidomide versus placebo in red blood cell (RBC) transfusion-dependent subjects with low- or intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes (MDS) associated with a deletion (del) 5q [31]cytogenetic abnormality (CC-5013-MDS-004)

■ Projektleitung: Prof. Dr. A. Ganser; Förderung: Celgene

A phase II study of efficacy of rabbit antithymoglobulin (rATG) in patients with low and intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome

■ Projektleitung: Prof. Dr. A. Ganser; Förderung: Genzyme

Intergroup-Metaanalysen zur Bedeutung zytogenetischer und molekularer Aberrationen für die Prognose akuter myeloischer Leukämien

■ Projektleitung: PD Dr. J. Krauter, Dr. K. Wagner, Prof. Dr. A. Ganser; Kooperationspartner: Kooperation innerhalb der AML-Intergroup des BMBF-Kompetenznetzwerkes „Akute und chronische Leukämien“

Funktionelle Genom- und Proteom-Analysen zur Identifikation von Zielstrukturen und Interaktionspartnern des leukämiespezifischen Fusionsproteins AML1/MTG8

■ Projektleitung: PD Dr. J. Krauter; Kooperationspartner: Gemeinschaftsprojekt mit PD Dr. O. Heidenreich und Prof. Dr. A. Nordheim, Abteilung Molekularbiologie der Universität Tübingen); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Einfluss des leukämiespezifischen Fusionsproteins AML1/MTG8 auf Differenzierung und Wachstum von t(8;21) positiven Leukämiezellen. Analyse mittels spezifischer RNA-Interferenz

■ Projektleitung: PD Dr. J. Krauter; Kooperationspartner: Gemeinschaftsprojekt mit PD Dr. O. Heidenreich, Abteilung Molekularbiologie der Universität Tübingen; Förderung: Wilhelm-Sander-Stiftung

Ein modellbasiertes hierarchisches Prognosesystem für erwachsene Patienten mit akuter myeloischer Leukämie

■ Projektleitung: Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter; Kooperationspartner: Gemeinschaftsprojekt mit der Abt. Innere Medizin III der Universitätsklinik Ulm; Förderung: BMBF

Untersuchung und Validierung massenspektrometrischer Marker im Urin zur Diagnostik und Prognoseabschätzung bei der akuten myeloischen Leukämie

■ Projektleitung: PD Dr. J. Krauter, Dr. K. Wagner, Prof. Dr. E. Mischak-Weissinger; Förderung: Deutsche Krebshilfe

A phase III randomized, double-blind study of induction (Daunorubicin/Cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy + Midosaturin (PKC412) (IND 'TBD) or placebo in newly diagnosed patients <60 years of age with FLT3 mutated acute myeloid leukemia (AML)

■ Projektleitung: Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter; Förderung: Novartis

Identifikation von leukämischen Stammzellen im NOD/SCID-Maustransplantationsmodell

■ Projektleitung: Dr. K. Wagner; Förderung: Dieter-Schlag-Stiftung

An open, randomised clinical phase I/IIa trial to investigate the maximum tolerated dose, efficacy, safety and pharmacokinetics of repeated three-week courses of a single dose i.v. BI 2536 on day 1 in comparison to single doses i.v. BI 2536 on days 1, 2 and 3 in patients over 60 years of age with refractory or relapsed acute myeloid leukemia

■ Projektleitung: Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter; Förderung: Boehringer Ingelheim

Transkriptionsfaktoren in der Pathogenese der Leukämien

■ Projektleitung: Dr. K. Wagner

Inhibition von Histondeacetylasen bei der Akuten Promyelozytenleukämie

■ Projektleitung: Dr. K. Wagner, PD Dr. J. Krauter

An open-label, multicenter, expanded access study of oral AMN 107 in adult patients with Imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis, accelerated phase or chronic phase

■ Projektleitung: Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter, K. Mävers, Dr. A. Trummer

Randomisierte Phase II-Studie zu All-trans-Retinol bei der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie Pegfilgrastim in der Konsolidierungstherapie bei jüngeren Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AMLSG 07-04)

■ Projektleitung: Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter, K. Mävers

Glivec (Imatinib mesylate) in Kombination mit einer Chemotherapie aus Mitoxantron, Topotecan und AraC (MTC) bei Patienten mit refraktärer oder rezidivierender akuter myeloischer Leukämie (AMLSG R1)

■ Projektleitung: Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter

Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphatischen Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 Jahren (GMALL 07/2003) - Therapieoptimierung durch Evaluation der minimalen Resterkrankung -

■ Projektleitung: H. Diedrich; Kooperationspartner: Prof. Dr. Hoelzer, Frankfurt

Regulatorische RNAs und Target-Identifizierung bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML)

■ Projektleitung: Prof. Dr. M. Scherr, Prof. Dr. M. Eder; Förderung: DFG (SFB 566)

Generierung lentiviral kodierter randomisierter si/shRNA- Bibliotheken zur funktionellen Genanalyse in hämatopoetischen Zellen

■ Projektleitung: Prof. Dr. M. Scherr, Prof. Dr. M. Eder; Förderung: DFG

Micro RNAs in myeloid differentiation

■ Projektleitung: Prof. Dr. M. Eder, Prof. Dr. M. Scherr; Kooperationspartner: Dr. H. Hauser, HZI Braunschweig; Förderung: DFG / REBIRTH-Exzellenzcluster

Target-Identifizierung und Validierung mit Hilfe von kleinen RNA Molekülen

■ Projektleitung: Prof. Dr. M. Scherr, Prof. Dr. M. Eder; Förderung: H. & W. Hector Stiftung

Bedeutung STAT3-abhängiger posttranskriptioneller Regulationsmechanismen für Adaption- und Regenerationsprozesse im Myokard

■ Projektleitung: Prof. Dr. M. Scherr; Kooperationspartner: Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner; Förderung: DFG (KFO 136)

MDS-Register als Verbundprojekt der Deutschen MDS-Studiengruppe / GMIHO

■ Projektleitung: Prof. Dr. A. Ganser, Dr. Dr. M. Stadler; Förderung: Gesellschaft für Medizinische Innovation in der Hämatologie und Onkologie (GMIHO, Dresden)

Infusion von Spenderzellen mit einem Abschaltgen nach Transplantation von allogenen T-Zell-depletierten hämatopoetischen Stammzellen von verwandten, teilweise kompatiblen Spendern (haploident) bei Patienten mit bösartigen hämatologischen Erkrankungen

■ Projektleitung: Prof. Dr. E. M. Weissinger, Dr. Dr. M. Stadler, Prof. Dr. A. Ganser; Förderung: MolMed (klinische Phase III Studie), Mailand Italien

Randomisierte Phase III-Studie zum Vergleich von intensiver und dosisreduzierter Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation bei Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie in 1. kompletter Remission

■ Projektleitung: Dr. Dr. M. Stadler; Kooperationspartner: Prof. Dr. M. Bornhäuser, Univ. Dresden

Phase I/II-Studie zum Einsatz einer Radioimmunotherapie mit 90Y-Ibritumomab Tiuxetan in der nicht-myeloablativen Konditionierung zur allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation von HLA-identen Spendern bei Patienten mit fortgeschrittenem Non Hodgkin Lymphom

■ Projektleitung: Prof. Dr. Knapp (Nuklearmedizin, MHH), Dr. Dr. M. Stadler; Kooperationspartner: Dr. W. Bethge, Universität Tübingen

Prospektive multizentrische Phase II-Studie zur allogenen Blutstammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung bei Patienten mit rezidiviertem folliculärem oder Mantelzell-Lymphom (MCL)

■ Projektleitung: Prof. Dr. A. Ganser, Dr. Dr. M. Stadler; Kooperationspartner: Deutsche Studiengruppe für niedrig maligne Lymphome (GLSG) / EBMT

Pilotstudy on allogeneic stem cell transplantation following conditioning with fludarabine and alkylating agents in patients with high risk chronic lymphocytic leukemia - CLL3X protocol of the German CLL Study Group

■ Projektleitung: Prof. Dr. M. Eder, Dr. Dr. M. Stadler; Kooperationspartner: Prof Dr. Dreger, Heidelberg

Upfront versus MRD-triggered STI571 bei Patienten mit Ph+/BCR-ABL+ akuter lymphatischer Leukämie nach allogener Stammzelltransplantation

■ Projektleitung: Dr. Dr. M. Stadler; Kooperationspartner: PD Dr. Ottmann, Frankfurt/Main

Behandlung der chronischen Graft-versus-Host-Krankheit mit Rapamycin und Steroiden - Phase II-Studie

■ Projektleitung: Dr. Dr. M. Stadler; Kooperationspartner: Dr. D. Wolff, Rostock/Regensburg

Untersuchungen zur Transkriptionskontrolle regulatorischer T-Zellen in der allogenen Immunreaktion

■ Projektleitung: Prof. Dr. A. Franzke; Kooperationspartner: DFG (SFB 738), Teilprojekt A1

Genetic programming of dendritic cells for melanoma immunotherapy

■ Projektleitung: Prof. Dr. Stripecke; Förderung: DFG /REBIRTH, Lymphatic Cell Therapy

Lentiviral vector-programmed dendritic cells for enhancement of expansion and engraftment of leukemia-reactive T cells; (Teilprojekt A06, Sonderforschungsbereich 738 „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“)

■ Projektleitung: Prof. Dr. Stripecke; Prof. Dr. A. Ganser; Förderung: DFG, SFB 738

Hepatitis C structural and non-structural proteins immunosuppressive effects on dendritic cells and monocytes

■ Projektleitung: Prof. Dr. R. Stripecke

Correlation between WT1 or FLT3-ITD expression in AML diagnostic samples and frequency and functionality of dendritic cells

■ Projektleitung: Prof. Dr. R. Stripecke

Proteomanalyse zur Erkennung von Komplikationen nach Transplantation bei Kindern und Erwachsenen: Organtransplantation (Leber, Lunge, Niere) und hämatopoetische Stammzelltransplantation

■ Projektleitung: Prof. Dr. E. Mischak-Weissinger; Förderung: FuE Land Niedersachsen: Verbundprojekt

Proteomics angewandt zur Erforschung der Toleranz und der Pathophysiologie der Graft versus Host-Erkrankung nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation

■ Projektleitung: Prof. Dr. E. Mischak-Weissinger; Förderung: SFB-758, Projekt A2

Infusion von Spenderzellen mit einem Abschaltergen nach Transplantation von allogenen T-Zell depletierten hämatopoetischen Stammzellen von Verwandten, teilweise kompatiblen Spendern (haploident bei Patienten mit bösartigen hämatologischen Erkrankungen)

■ Projektleitung: Prof. Dr. E. Mischak-Weissinger; Förderung: MoldMed TK007/TK008

Pre-emptive therapy of acute graft versus host disease according to specific proteomic patterns after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (PRE-GVHD)

■ Projektleitung: Prof. Dr. E. Mischak-Weissinger; Förderung: BMBF

A phase I/II study of vaccination against minor histocompatibility antigens Ha1 or Ha2 after allogeneic stem cell transplantation for advanced hematologic malignancies

■ Projektleitung: Prof. Dr. E. Mischak-Weissinger; Förderung: IFB: RAC6

Pre-emptive therapy of acute graft versus host disease according to specific proteomic patterns after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (PRE-GVHD)

■ Projektleitung: Prof. Dr. E. Mischak-Weissinger; Förderung: IFB: RAD 1

Improving the treatment of viral infections or reactivation after allogeneic stem cell transplantation

■ Projektleitung: Dr. Sylvia Borchers; Förderung: IFB

Molecular mechanism underlying MN1-induced leukemogenesis

■ Projektleitung: Dr. M. Heuser; Förderung: European Hematology Association

Identifikation sekundärer Aberrationen in akuten myeloischen Leukämien mit Translokation t(8;21)

■ Projektleitung: Dr. M. Heuser; Kooperationspartner: Dr. D. Steinemann; Förderung: Gottfried-Arndt Stiftung

Chromatin Targets of the MN1 oncogene

■ Projektleitung: Dr. M. Heuser; Förderung: Dieter-Schlag Stiftung

Revisiting the myeloid-lymphoid branch point in hematopoiesis

■ Projektleitung: Dr. K. Püllmann; Förderung: HiLF

Innate immune reconstitution following hematopoietic stem cell transplantation – characterization of the clonality and repertoire dynamics of TCR+ neutrophils in comparison to the lymphoid system

■ Projektleitung: Dr. K. Püllmann; Förderung: IFB-Tx

Klinische Studie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung zur Therapieoptimierung der Erworbenen Hämophilie

■ Projektleitung: Dr. A. Tiede; Förderung: GTH, Novo Nordisk

Gerinnungsaktivierung bei der xenogenen Nierentransplantation

■ Projektleitung: Dr. A. Tiede, Dr. S. Werwitzke; Kooperationspartner: in Kooperation mit den Kliniken für Viszeral- und Transplantationchirurgie und Anästhesiologie der MHH; Förderung: DFG-TransRegio Forschergruppe FOR 535/2, Teilprojekt IV

The role of Fc gamma receptor IIb for inhibitor formation in haemophilia A

■ Projektleitung: Dr. A. Tiede, Dr. S. Werwitzke, Dr. M. v. Hornung; Kooperationspartner: Biotest AG

The role of Fc gamma receptors I and III for inhibitor formation and immune tolerance in haemophilia A

■ Projektleitung: Dr. A. Tiede, Dr. S. Werwitzke, Dr. M v. Hornung; Förderung: Bayer Schering AG

Diagnostik und Therapieentscheidung bei Verdacht auf erworbenes von Willebrand-Syndrom

■ Projektleitung: Dr. A. Tiede; Kooperationspartner: in Kooperation mit Dr. U. Budde (AescuLabor, Hamburg); Förderung: CSL Behring

Phase I-Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik eines subkutan applizierbaren Gerinnungsfaktors bei Patienten mit schwerer Hämophilie

■ Projektleitung: Dr. A. Tiede

Phase I-Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik eines rekombinanten Antithrombin-Konzentrats bei Patienten mit angeborenem Antithrombinmangel

■ Projektleitung: Dr. A. Tiede

Kriterien und Präferenzen in der Priorisierung medizinischer Leistungen: Eine empirische Untersuchung. Bundesweite Studie zur Priorisierung in der Medizin (Forschungsprojekt FOR 655)

■ Projektleitung: Prof. Dr. A. Ganser, Dr. A. Doerries; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Untersuchung zur Erfassung prädiktiver Marker für eine Blutungsneigung von Konduktorinnen für Hämophilie A und B

■ Projektleitung: Dr. C. Wermes; Förderung: CSL Behring

Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Konduktorinnen im Kindes- und Jugendalter und von Geschwisterkindern von Patienten mit Hämophilie

■ Projektleitung: Dr. C. Wermes; Förderung: Bayer Health Care

Thrombophilie im Kindesalter

■ Projektleitung: Dr. C. Wermes; Kooperationspartner: Prof. Dr. K.-W. Sykora

Advate PUP-Studie

■ Projektleitung: Dr. C. Wermes; Förderung: Firma Baxter

Hämophilie im Kindesalter; Prospektive Multicenter-Studie zur Inzidenz der Hemmkörperentwicklung bei primär unbehandelten Patienten (PUP) mit Hämophilie in Zusammenarbeit mit der Universität Frankfurt/Main

■ Projektleitung: Dr. C. Wermes; Kooperationspartner: PD Dr. W. Kreuz

HK7-Projekt of the International Greifswald Registry of the Factor VII deficiency

■ Projektleitung: Dr. C. Wermes; Kooperationspartner: Prof. Dr. F. H. Hermann

Thromkid-Study: A quality project for the registration of children and adolescents with hereditary thrombocytopathies in Germany, Austria and Switzerland

■ Projektleitung: Dr. C. Wermes; Kooperationspartner: Prof. Dr. W. Streif (Universität Innsbruck) und Dr. R. Knöfler (Universität Dresden)

Epidemiologische Kohortenstudie zum Einfluss des FVIII-Konzentrattyps auf den Verlauf der Immuntoleranztyp (ITT). Multizentrische Studie der Firma Biotest AG

■ Projektleitung: Dr. C. Wermes

von Willebrand disease prophylaxis network. The VWD international prophylaxis (VIP) study. Internationale multizentrische Studie

■ Projektleitung: Dr. C. Wermes, Dr. R. Eisert; Kooperationspartner: Prof. E. Berntorp, Malmö, Schweden

INSIGHT-Study: International multicenter study on the etiology of inhibitor development in mild and moderate hemophilia A. Internationale, multizentrische Studie

■ Projektleitung: Dr. C. Wermes; Kooperationspartner: Prof. CL Eckhardt, Amsterdam, Niederlande

A Randomized, controlled, open label study evaluating the efficacy and tolerability of AMG 531 versus medical standard of care as chronic therapy for non-splenectomized subjects with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura. Protocol 20060131

■ Projektleitung: Prof. Dr. med. A. Ganser, Dr. med. D. Kofahl-Krause; Kooperationspartner: Prof. Dr. M. Rummel; Förderung: Förderung: Amgen

Phase IV-Studie zum Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung in der Primärtherapie primärer ZNS-Lymphome mit Hochdosis-Methotrexat(G-PCNSL-SG-1)

■ Projektleitung: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Kooperationspartner: Prof. Dr. Thiel, Berlin

Qualitätssicherungsprotokoll zur Toxizitätsreduktion in der Primärtherapie des frühen Morbus Hodgkin (HD 13)

■ Projektleitung: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Kooperationspartner: Prof. Dr. Diehl, Köln; Förderung: Fallgelder durch Drittmittelgeber

Qualitätssicherungsprotokoll zur Effektivitätssteigerung in der Primärtherapie des intermediären Morbus Hodgkin (HD 14)

■ Projektleitung: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Kooperationspartner: Prof. Dr. Diehl, Köln; Förderung: Fallgelder durch Drittmittelgeber

Qualitätssicherungsprotokoll zur Toxizitätsreduktion und zur prognostischen Bedeutung der FDG-PET in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Morbus Hodgkin (HD 15)

■ Projektleitung: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Kooperationspartner: Prof. Dr. Diehl, Köln; Förderung: Fallgelder durch Drittmittelgeber

A randomized trial of BEAM plus PBSCT versus single agent high-dose therapy followed by BEAM plus PBSCT in patients with relapsed Hodgkin's disease (HD-R 2-Protocol)

■ Projektleitung: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Kooperationspartner: Prof. Dr. Diehl, Köln; Förderung: Fallgelder durch Drittmittelgeber

Multizentrische Therapiestudie des multiplen Myeloms. Therapieoptimierungs-Studie der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom für Patienten < 60 Jahre im Stadium II/III (DSMM V)

■ Projektleitung: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Kooperationspartner: Prof. Dr. Einsele, Tübingen; Förderung: Fallgelder durch Drittmittel

COMPARE: Vergleich Ibandronat-Zoledronat hinsichtlich Nephrotoxizität bei Patienten mit multiplem Myelom Protokoll: ML 18508

■ Projektleitung: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Förderung: Hoffmann-La Roche AG

Prospektiv randomisierte multizentrische Studie zur Therapieoptimierung (Primärtherapie) fortgeschrittener progredienter niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und Mantelzell-Lymphome

■ Projektleitung: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Kooperationspartner: Prof. Dr. Rummel, Giessen

Prospektiv randomisierte multizentrische Studie zur Therapieoptimierung von Rezidiven fortgeschrittener progredienter niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und Mantelzell-Lymphome

■ Projektleitung: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Kooperationspartner: Prof. Dr. Rummel, Giessen

Randomisierte Studie zum Vergleich einer kombinierten Immunochemotherapie mit 6 Zyklen des monoklonalen anti-CD20-Antikörpers Rituximab in Kombination mit 6 Zyklen einer Chemotherapie mit CHOP in 21-tägigen oder 14-tägigen Intervallen jeweils mit und ohne konsolidierende Strahlentherapie von großen Tumormassen und/oder Extranodalbefällen bei Patienten mit aggressiven CD20+ B-Zell- Lymphomen im Alter von 18-60 Jahren; Kurztitel: UNFOLDER 21/14-Studie; Studiennummer: DSHNHL 2004-3

■ Projektleitung: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Kooperationspartner: Prof. Dr. Pfreundschuh, Homburg

Randomisierte Studie zum Vergleich einer Immuntherapie mit 6 Zyklen des monoklonalen anti-CD20-Antikörpers Rituximab in Kombination mit 6 oder 4 Zyklen einer Chemotherapie mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) in 21-tägigen Intervallen bei Patienten mit aggressiven CD20+ B-Zell-Lymphomen im Alter von 18-60 Jahren ohne Risikofaktoren (altersadaptierter IPI=0) und ohne große Tumormassen (Durchmesser < 7,5cm). Kurztitel: FLYER 6-6/6-4-Studie; Studiennummer: DSHNHL 2004-2

■ Projektleitung: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Kooperationspartner: Prof. Dr. Pfreundschuh, Homburg; Förderung: Fallgelder durch Drittmittelgeber

Randomisierte Studie zum Vergleich von 6 und 7 Zyklen Chemotherapie mit CHOP in 14 tägigen Intervallen (CHOP-14) jeweils mit oder ohne den monoklonalen CD20-Antikörper Rituximab bei Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen im Alter von 61-80 Jahren (RICOVER-60)

■ Projektleitung: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Kooperationspartner: Prof. Dr. Pfreundschuh, Homburg; Förderung: Fallgelder durch Drittmittelgeber

Positronen-Emissionstomographie-gesteuerte Therapie aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome (PETAL-Studie)

■ Projektleitung: Dr. D. Kofahl-Krause; Kooperationspartner: Prof. Dr. U. Dührsen, Essen; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Prospektiv, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase II- Studie zum Vergleich der Wirksamkeit einer Chemotherapie mit Gemcitabin plus Cisplatin und Sorafenib (BAY 43-9006) versus Gemcitabin plus Cisplatin und Placebo in der Therapie des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinoms

■ Projektleitung: Dr. M. Fenner; Kooperationspartner: PD Dr. S. Kreye, Essen

Randomisierte Phase III-Studie 1xBEP (Bleomycin, Etoposid, Cisplatin) im Vergleich zu 2xBEP bei Patienten mit einem nicht-seminomatösen Hodentumor im klinischen Stadium I (high risk)

■ Projektleitung: Dr. M. Fenner; Kooperationspartner: Prof. Dr. P. Albers, Düsseldorf

Eine prospektive multizentrische Beobachtungsstudie zur Bewertung der Gesundheitspflege- und Ressourcenverwendung verbunden mit Skelettkomplikationen bei Patienten mit Knochenmetastasen nach Prostatakarzinom oder multiplem Myelom

■ Projektleitung: Dr. M. Fenner; Förderung: Amgen

Evaluation of AVE5026 in the Prevention of Venous Thromboembolism in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy

■ Projektleitung: Dr. M. Fenner; Förderung: Sanofi Aventis

Entwicklungen von molekularen Therapieansätzen beim HCC

■ Projektleitung: Dr. V. Grünwald; Kooperationspartner: in Kooperation mit Prof. Dr. S. Kubicka (Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH); Förderung: Deutsche Krebshilfe (106115)

Phase II-Studie zum Einsatz von Temozolomid bei therapierefraktären Kopf-Hals-Tumor-Patienten

■ Projektleitung: Dr. V. Grünwald; Förderung: MHH/Wyeth

Intermediate and high risk localized, completely resected, gastrointestinal stromal tumors (GIST) expressing KIT receptor: a controlled randomized trial on adjuvant Imatinib mesylate (Glivec) versus no further therapy after complete surgery (EORTC 62024)

■ Projektleitung: Dr. V. Grünwald; Kooperationspartner: PD Dr. Flaßhove/Essen; Förderung: EORTC

Randomised trial of single agent doxorubicin versus doxorubicin plus ifosfamide in the first line treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma (EORTC 62012)

■ Projektleitung: Dr. V. Grünwald; Kooperationspartner: Prof. Dr. Issels; Förderung: EORTC

Multizentrische Phase II-Studie mit Pemetrexed bei Patienten mit vorbehandelten metastasierten Weichteilsarkomen (AIO)

■ Projektleitung: Dr. V. Grünwald; Kooperationspartner: Prof. Dr. Hartmann/Tübingen; Förderung: AIO

Randomisierte Phase II Studie mit Brostallicin (PNU-166196A) gegen Doxorubicin als Primärtherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten Weichteilsarkom (EORTC 62061)

■ Projektleitung: Dr. V. Grünwald; Kooperationspartner: Dr. Gelderblom/Leiden, NL; Förderung: EORTC

Phase II Study E7389 of Administered as an IV Infusion Day 1 and 8 Every 3 Weeks in Pretreated in Patients with Advanced and/or Metastatic Soft Tissue Sarcoma (EORTC 62052)

■ Projektleitung: Dr. V. Grünwald; Kooperationspartner: Prof. Dr. Schöffski/Leuven, Belgien; Förderung: EORTC

Randomisierte Phase II-Studie von Trofosamid versus Adriamycin bei älteren Patienten mit unvorbehandeltem metastasiertem Weichteilsarkom (AIO)

■ Projektleitung: Dr. V. Grünwald; Kooperationspartner: Prof. Dr. Hartmann/Tübingen; Förderung: AIO

Sunitinib-Studie zur adjuvanten Therapie bei Nierenkrebs: randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III zur adjuvanten Therapie mit Sunitinib vs. Placebo bei Hochrisikopatienten mit Nierenzellkarzinom

■ Projektleitung: Dr. V. Grünwald; Kooperationspartner: Dr. Stähler/München; Förderung: Pfizer

Expanded Access Study of RAD001 in Metastatic Renal Cell Cancer Patients Who Have Failed Despite Vascular Endothelial Growth Factor Therapy

■ Projektleitung: Dr. V. Grünwald; Kooperationspartner: Prof. Dr. Miller/Berlin; Förderung: Novartis

Everolimus Plus Best Supportive Care (BSC) Versus BSC Plus Placebo in Patients With Metastatic Carcinoma of the Kidney Which Has Progressed After Treatment With Sorafenib and/or Sunitinib

■ Projektleitung: Dr. V. Grünwald; Kooperationspartner: Prof. Dr. Bergmann/Frankfurt; Förderung: Novartis

An open label, dose escalation safety and tolerability trial of the combination of s.c. recombinant human IL-21 (rIL-21) and sunitinib (phase I) followed by an open label stratified randomized 2-arm trial of rIL-21 plus sunitinib versus sunitinib alone (phase 2a) in subjects with stage IV renal cell carcinoma

■ Projektleitung: Dr. V. Grünwald; Kooperationspartner: Prof. Dr. Bokemeyer/Hamburg; Förderung: NovoNordisk

Eine multizentrische einarmige, zweistufige Phase II-Studie von RAD001 mit Glivec in Glivec-resistenten Patienten mit fortgeschrittenem GIST

■ Projektleitung: Dr. V. Grünwald; Kooperationspartner: Prof. Dr. Reichert/Berlin; Förderung: Novartis

ReGISTry - Weltweite Beobachtungsstudie mit Registererfassung von Langzeitdaten

■ Projektleitung: Dr. V. Grünwald; Kooperationspartner: Prof. Dr. Reichert/Berlin; Förderung: Novartis

An open-label, multicenter, expanded access study of imatinib mesylate in adult patients with GIST in adjuvant setting after R0-resection

■ Projektleitung: Dr. V. Grünwald; Kooperationspartner: Prof. Dr. Reichert/Berlin; Förderung: Novartis

An open-label, multi-center study to evaluate the efficacy of nilotinib in adult patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to imatinib and sunitinib

■ Projektleitung: Dr. V. Grünwald; Förderung: Novartis

Eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase II/III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von AZD2171 in Kombination mit 5-Fluorouracil, Leucovorin und Oxaliplatin (FOLFOX) mit der Wirksamkeit von Bevacizumab in Kombination mit FOLFOX bei Patienten mit

unvorbehandelten metastasiertem Kolorektalem Karzinom

■ Projektleitung: Dr. V. Grünwald; Kooperationspartner: PD Dr. Arnold/Halle; Förderung: AstraZenica

Study to Evaluate the Clinical Benefit Response in Cancer Patients With Advanced Disease with AMT2003 versus Placebo

■ Projektleitung: Dr. V. Grünwald; Kooperationspartner: PD Dr. J. Dreves; Förderung: Auron Healthcare

Preclinical evaluation of RAS signaling and prenylation inhibitors in multiple myeloma

■ Projektleitung: PD Dr. C. Reuter; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Identifizierung und Charakterisierung von Targetproteinen von Prenylierungsinhibitoren in myeloischen Leukämiezellen

■ Projektleitung: PD Dr. C. Reuter; Förderung: Deutsche José-Carreras-Leukämie-Stiftung

Analyse der Inzidenz und Rolle von Mutationen der R-RAS Familie (R-RAS, TC21/R2-RAS, M-RAS/R3-RAS) in myeloischen Leukämien

■ Projektleitung: PD Dr. C. Reuter; Förderung: Deutsche José-Carreras-Leukämie-Stiftung

Effects Of Nadroparin In Patients With Lung, Pancreas Or Prostate Cancer (Phase III)

■ Projektleitung: PD Dr. C. Reuter; Förderung: Glaxo Smith Kline

A Study for Patients With Head and Neck Cancer (Phase III)

■ Projektleitung: PD Dr. Ch. Reuter; Förderung: Lilly

A Study of an Experimental Chemotherapy Combination to Treat Hormone Refractory Prostate Cancer (Phase II)

■ Projektleitung: PD Dr. Ch. Reuter; Förderung: Lilly

EURO-B.O.S.S (Phase III): EUROpean Bone Over 40 Sarcoma Study: A European treatment protocol for bone-sarcoma in patients older than 40 years

■ Projektleitung: PD Dr. C. Reuter; Kooperationspartner: PD Dr. Bielack, Stuttgart; Förderung: nationale Kooperative

EURAMOS 1 (Phase III): A randomized trial of the European and American Osteosarcoma Study Group to optimize treatment strategies for resectable osteosarcoma based on histological response to pre-operative chemotherapy

■ Projektleitung: PD Dr. C. Reuter; Kooperationspartner: PD Dr. S. Bielack, Stuttgart

EURO-E.W.I.N.G. 99 (Phase III). (EUROpean Ewing tumour Working Initiative of National Groups - Ewing Tumour Studies 1999)

■ Projektleitung: PD Dr. Ch. Reuter; Kooperationspartner: Prof. Dr. H. Jürgens, Münster; Förderung: EORTC/GPOH

Bone marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration-2 (Studienname: BOOST-2 trial, EudraCT-Nr.: 2005-000774-46)

■ Projektleitung: Dr. L. Arseniev; Kooperationspartner: Prof. Dr. med. H. Drexler, MHH

Genexpressionsuntersuchungen an Hodentumoren sowie weiteren Tumormodellen

■ Projektleitung: Dr. M. Port; Kooperationspartner: Dr. V. Meineke, Institut für Radiobiologie München, PD Dr. M. Abend, Institut für Radiobiologie München, PD Dr. H.U. Schmelz, Bundeswehr-zentralkrankenhaus Koblenz. Dr. C. Ruf, Institut für Radiobiologie München

Genexpressionsuntersuchungen an in vitro bestrahltem peripheren Blut

■ Projektleitung: Dr. M. Port; Kooperationspartner: Prof. Dr. V. Meineke, Institut für Radiobiologie München, PD Dr. M. Abend, Institut für Radiobiologie München, Dr. C. Ruf, Institut für Radiobiologie München

Genetic variants associated with risk of thyroid cancer among U.S. Radiologic Technologists (USRT): an iSelect collaboration for research on rare cancers

■ Projektleitung: Dr. M. Port; Kooperationspartner: Dr. J.A. Müller, Nuklearmedizin MHH, Dr. L. Goudeva, Transfusionsmedizin MHH, Prof. Dr. V. Meineke, Institut für Radiobiologie München, PD Dr. M. Abend, Institut für Radiobiologie München

Geriatrische Palliativmedizin - Versorgungssituation und Verbesserungsbedarf aus den Perspektiven unterschiedlicher Fachrichtungen und Disziplinen

■ Projektleitung: Dr. T. Wernstedt; Kooperationspartner: PD Dr. Nils Schneider MPH, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, MHH, Prof. Dr. Ulla Walter, Stiftungslehrstuhl Prävention und Rehabilitation in der System- und Versorgungsforschung am Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, MHH); Förderung: Förderinitiative zur Versorgungsforschung der Bundesärztekammer

Originalpublikationen

- Argiropoulos B, Palmqvist L, Yung E, Kuchenbauer F, Heuser M, Sly LM, Wan A, Krystal G, Humphries RK. Linkage of Meis1 leukemogenic activity to multiple downstream effectors including Trib2 and Ccl3. *Exp.Hematol.* 2008;36(7):845-859
- Bleich A, Sundberg JP, Smoczek A, von Wasielewski R, de Buhr MF, Janus LM, Julga G, Ukena SN, Hedrich HJ, Gunzer F. Sensitivity to Escherichia coli Nissle 1917 in mice is dependent on environment and genetic background. *Int.J.Exp.Pathol.* 2008;89(1):45-54
- Buchholz S, Dammann E, Koenecke C, Stadler M, Franzke A, Blasczyk R, Bremer M, Krauter J, Herstenstein B, Ganser A, Eder M. Allogeneic stem cell transplantation from related and unrelated donors for aplastic anaemia in adults-a single-centre experience. *Ann.Hematol.* 2008;87(7):551-556
- Buesche G, Teoman H, Wilczak W, Ganser A, Hecker H, Wilkens L, Göhring G, Schlegelberger B, Bock O, Georgii A, Kreipe H. Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2008;22(2):313-322
- Cheng JC, Kinjo K, Judelson DR, Chang J, Wu WS, Schmid I, Shankar DB, Kasahara N, Stripecke R, Bhatia R, Landaw EM, Sakamoto KM. CREB is a critical regulator of normal hematopoiesis and leukemogenesis. *Blood* 2008;111(3):1182-1192
- Dehmel H, Werwitzke S, Trummer A, Ganser A, Tiede A. Thrombelastographic monitoring of recombinant factor VIIa in acquired haemophilia. *Haemophilia* 2008;
- Divchev D, Grothusen C, Luchtefeld M, Thoenes M, Onono F, Koch R, Drexler H, Schieffer B. Impact of a combined treatment of angiotensin II type 1 receptor blockade and 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA-reductase inhibition on secretory phospholipase A2-type IIA and low density lipoprotein oxidation in patients with coronary artery disease. *Eur.Heart J.* 2008;29(16):1956-1965
- Dressler F, Wermes C, Schirg E, Thon A. Popliteal venous thrombosis in juvenile arthritis with Baker cysts: report of 3 cases. *Pediatr.Rheumatol.Online J.* 2008;6:12
- Fenner MH, Ganser A. Erythropoietin in cancer-related anemia. *Curr.Opin.Oncol.* 2008;20(6):685-689
- Forstmeyer D, Henke-Gendo C, Bröcker V, Wildner O, Heim A. Quantitative temporal and spatial distribution of adenovirus type 2 correlates with disease manifestations and organ failure during disseminated infection. *J.Med.Virol.* 2008;80(2):294-297
- Gerstein J, Kofahl-Krause D, Frühauf J, Bremer M. Komplette Remission eines lymphombedingten Chylothorax nach Bestrahlung des Truncus coeliacus und Ductus thoracicus. *Strahlenther.Onkol.* 2008;184(9):484-487
- Herrmann FH, Wulff K, Strey R, Siegemund A, Astermark J, Schulman S, International Greifswald Registry of FVII deficiency. Variability of clinical manifestation of factor VII-deficiency in homozygous and heterozygous subjects of the European F7 gene mutation A294V. *Haematologica* 2008;93(8):1273-1275
- Heuser M, Yap DB, Leung M, Ruiz de Algora T, Tafach A, McKinney S, Dixon J, Thresher R, Colledge B, Carlton M, Humphries RK, Aparicio SA. Loss of MLL5 results in pleiotropic hematopoietic defects, reduced neutrophil immune function and extreme sensitivity to DNA demethylation. *Blood* 2009;113(7):1432-1443

- Hildebrandt GC, Granell M, Urbano-Ispizua A, Wolff D, Hertenstein B, Greinix HT, Brenmoehl J, Schulz C, Dickinson AM, Hahn J, Rogler G, Andreesen R, Holler E. Recipient NOD2/CARD15 variants: a novel independent risk factor for the development of bronchiolitis obliterans after allogeneic stem cell transplantation. *Biol.Blood Marrow Transplant.* 2008;14(1):67-74
- Ivanyi P, Winkler T, Ganser A, Reuter C, Grünwald V. Novel Therapies in Advanced Renal Cell Carcinoma: Management of Adverse Events of Sorafenib and Sunitinib. *Dtsch Arztebl International* 2008;105(13):232-237
- Jiang H, Schiffer E, Song Z, Wang J, Zurbig P, Theidick K, Moes S, Bantel H, Saal N, Jantos J, Brecht M, Jenö P, Hall MN, Hager K, Manns MP, Hecker H, Ganser A, Dohner K, Bartke A, Meissner C, Mischak H, Ju Z, Rudolph KL. Proteins induced by telomere dysfunction and DNA damage represent biomarkers of human aging and disease. *Proc.Natl. Acad.Sci.U.S.A.* 2008;105(32):11299-11304
- Johannsen M, Flörcken A, Bex A, Roigas J, Cosentino M, Ficarra V, Kloeters C, Rief M, Rogalla P, Miller K, Grünwald V. Can Tyrosine Kinase Inhibitors be Discontinued in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma and a Complete Response to Treatment? A Multicentre, Retrospective Analysis. *Eur.Urol.* 2008;doi:10.1016/j.eururo.2008.10.021
- Koch A, Scherr M, Breyer B, Mancini A, Kardinal C, Battmer K, Eder M, Tamura T. Inhibition of Abl tyrosine kinase enhances nerve growth factor-mediated signaling in Bcr-Abl transformed cells via the alteration of signaling complex and the receptor turnover. *Oncogene* 2008;27(34):4678-4689
- Köchling J, Prada J, Bahrami M, Stripecke R, Seeger K, Henze G, Wittig B, Schmidt M. Antitumor effect of DNA-based vaccination and dS-LIM immunomodulatory molecules in mice with Ph+ acute lymphoblastic leukaemia. *Vaccine* 2008;26(36):4669-4675
- Koehl U, Dirkwinkel E, Koenig M, Erben S, Soerensen J, Bader P, Doerr HW, Preiser W, Weissinger E, Klingebiel T, Martin H, Lehrnbecher T. Reconstitution of cytomegalovirus specific T cells after pediatric allogeneic stem cell transplantation: results from a pilot study using a multi-allele CMV tetramer group. *Klin.Pädiatr.* 2008;220(6):348-352
- Koenecke C, Hofmann M, Bolte O, Gielow P, Dammann E, Stadler M, Franzke A, Boerner AR, Eder M, Ganser A, Knapp W, Hertenstein B. Radioimmunotherapy with [188Re]-labelled anti-CD66 antibody in the conditioning for allogeneic stem cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia. *Int.J.Hematol.* 2008;87(4):414-421
- Koenecke C, Ukena SN, Ganser A, Franzke A. Regulatory T cells as therapeutic target in Hodgkin's lymphoma. *Expert Opin.Ther.Targets* 2008;12(6):769-782
- Köhler K, Ganser A, André T, Roth G, Grosse-Hovest L, Jung G, Brock R. Stimulus dependence of the action of small-molecule inhibitors in the CD3/CD28 signalling network. *ChemMedChem* 2008;3(9):1404-1411
- Korf-Klingebiel M, Kempf T, Sauer T, Brinkmann E, Fischer P, Meyer GP, Ganser A, Drexler H, Wollert KC. Bone marrow cells are a rich source of growth factors and cytokines: implications for cell therapy trials after myocardial infarction. *Eur.Heart J.* 2008;29(23):2851-2858
- Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bamberg M, Bodrogi I, Bokemeyer C, Cavallin-Stahl E, Classen J, Clemm C, Cohn-Cedermark G, Culine S, Daugaard G, De Mulder

PH, De Santis M, de Wit M, de Wit R, Derigs HG, Dieckmann KP, Dieing A, Droz JP, Fenner M, Fizazi K, Flechon A, Fossa SD, Garcia Del Muro X, Gauler T, Geczi L, Gerl A, Germa-Lluch JR, Gillissen S, Hartmann JT, Hartmann M, Heidenreich A, Hoeltl W, Horwich A, Huddart R, Jewett M, Joffe J, Jones WG, Kisbenedek L, Klepp O, Kliesch S, Koehrmann KU, Kollmannsberger C, Kuczyk M, Laguna P, Leiva Galvis O, Loy V, Mason MD, Mead GM, Mueller R, Nichols C, Nicolai N, Oliver T, Ondrus D, Oosterhof GO, Paz-Ares L, Pizzocaro G, Pont J, Pottek T, Powles T, Rick O, Rosti G, Salvioni R, Scheiderbauer J, Schmelz HU, Schmidberger H, Schmoll HJ, Schrader M, Sedlmayer F, Skakkebaek NE, Sohaib A, Tjulandin S, Warde P, Weinknecht S, Weissbach L, Wittekind C, Winter E, Wood L, von der Maase H. European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A Report of the Second Meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): Part I. *Eur.Urol.* 2008;53(3):478-496

Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bamberg M, Bodrogi I, Bokemeyer C, Cavallin-Stahl E, Classen J, Clemm C, Cohn-Cedermark G, Culine S, Daugaard G, De Mulder PH, De Santis M, de Wit M, de Wit R, Derigs HG, Dieckmann KP, Dieing A, Droz JP, Fenner M, Fizazi K, Flechon A, Fossa SD, Garcia Del Muro X, Gauler T, Geczi L, Gerl A, Germa-Lluch JR, Gillissen S, Hartmann JT, Hartmann M, Heidenreich A, Hoeltl W, Horwich A, Huddart R, Jewett M, Joffe J, Jones WG, Kisbenedek L, Klepp O, Kliesch S, Koehrmann KU, Kollmannsberger C, Kuczyk M, Laguna P, Leiva Galvis O, Loy V, Mason MD, Mead GM, Mueller R, Nichols C, Nicolai N, Oliver T, Ondrus D, Oosterhof GO, Paz-Ares L, Pizzocaro G, Pont J, Pottek T, Powles T, Rick O, Rosti G, Salvioni R, Scheiderbauer J, Schmelz HU, Schmidberger H, Schmoll HJ, Schrader M, Sedlmayer F, Skakkebaek

NE, Sohaib A, Tjulandin S, Warde P, Weinknecht S, Weissbach L, Wittekind C, Winter E, Wood L, von der Maase H. European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A Report of the Second Meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): Part II. *Eur.Urol.* 2008;53(3):497-513

Kuchenbauer F, Morin RD, Argiropoulos B, Petriv OI, Griffith M, Heuser M, Yung E, Piper J, Delaney A, Prabhu AL, Zhao Y, McDonald H, Zeng T, Hirst M, Hansen CL, Marra MA, Humphries RK. In-depth characterization of the microRNA transcriptome in a leukemia progression model. *Genome Res.* 2008;18(11):1787-1797

Kümpers P, Koenecke C, Hecker H, Hellpap J, Horn R, Verhagen W, Buchholz S, Hertenstein B, Krauter J, Eder M, David S, Göhring G, Haller H, Ganser A. Angiopoietin-2 predicts disease-free survival after allogeneic stem-cell transplantation in patients with high-risk myeloid malignancies. *Blood* 2008;112(5):2139-2148

Lehmann U, Dobbelsstein C, Fenner M, Römermann D, Hasemeier B, Metzigg K, Steinemann D, Büsche G, Krauter J, Ganser A, Kreipe H. Complete cytogenetic remission after decitabine treatment in a patient with secondary AML harbouring high p15 (INK4b) gene methylation and high global DNA methylation. *Ann.Hematol.* 2009;88(3):275-277

Li Z, Beutel G, Rhein M, Meyer J, Koenecke C, Neumann T, Yang M, Krauter J, von Neuhoff N, Heuser M, Diedrich H, Göhring G, Wilkens L, Schlegelberger B, Ganser A, Baum C. High affinity neurotrophin receptors and ligands promote leukemogenesis. *Blood* 2009;113(9):2028-2037

Liso A, Castiglione F, Cappuccio A, Stracci F, Schlenk RF, Amadori S, Thiede C, Schnittger S, Valk PJ, Döhner K, Martelli MF, Schaich M, Krauter

- J, Ganser A, Martelli MP, Bolli N, Lowenberg B, Haferlach T, Ehninger G, Mandelli F, Dohner H, Michor F, Falini B. A one-mutation mathematical model can explain the age incidence of acute myeloid leukemia with mutated nucleophosmin (NPM1). *Haematologica* 2008;93(8):1219-1226
- Messerer D, Engel J, Hasford J, Schaich M, Ehninger G, Sauerland C, Büchner T, Schumacher A, Krahl R, Niederwieser D, Krauter J, Ganser A, Creutzig U, Döhner H, Schlenk RF, German AML Intergroup. Impact of different post-remission strategies on quality of life in patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2008;93(6):826-833
- Milsom MD, Jerabek-Willemsen M, Harris CE, Schambach A, Broun E, Bailey J, Jansen M, Schleimer D, Nattamai K, Wilhelm J, Watson A, Geiger H, Margison GP, Moritz T, Baum C, Thomale J, Williams DA. Reciprocal relationship between O6-methylguanine-DNA methyltransferase P140K expression level and chemoprotection of hematopoietic stem cells. *Cancer Res.* 2008;68(15):6171-6180
- Mischak H, Coon JJ, Novak J, Weissinger EM, Schanstra JP, Dominiczak AF. Capillary electrophoresis-mass spectrometry as a powerful tool in biomarker discovery and clinical diagnosis: An update of recent developments. *Mass Spectrom. Rev.* 2008;10.1002/mas.20205
- Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A, RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449-456
- Porter J, Galanello R, Saglio G, Neufeld EJ, Vichinsky E, Cappellini MD, Olivieri N, Piga A, Cunningham MJ, Soulieres D, Gattermann N, Tchernia G, Maertens J, Giardina P, Kwiatkowski J, Quarta G, Jeng M, Forni GL, Stadler M, Cario H, Debusscher L, Della Porta M, Cazzola M, Greenberg P, Alimena G, Rabault B, Gathmann I, Ford JM, Alberti D, Rose C. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur.J.Haematol.* 2008;80(2):168-176
- Quentmeier H, Geffers R, Jost E, Macleod RA, Nagel S, Röhrs S, Romani J, Scherr M, Zaborski M, Drexler HG. SOCS2: inhibitor of JAK2V617F-mediated signal transduction. *Leukemia* 2008;22(12):2169-2175
- Ramackers W, Friedrich L, Tiede A, Bergmann S, Schuettler W, Schuerholz T, Mengel M, Goudeva L, Ganser A, Klemptner J, Piepenbrock S, Winkler M. Effects of pharmacological intervention on coagulopathy and organ function in xenoperfused kidneys. *Xenotransplantation* 2008;15(1):46-55
- Ritgen M, Böttcher S, Stilgenbauer S, Bunjes D, Schubert J, Cohen S, Humpe A, Hallek M, Kneba M, Schmitz N, Döhner H, Dreger P, German CLL Study Group. Quantitative MRD monitoring identifies distinct GVL response patterns after allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: results from the GCLLSG CLL3X trial. *Leukemia* 2008;22(7):1377-1386
- Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon HU, Schwartz LB, Rosenwasser LJ, Ring J, Griffin EF, Haig AE, Frewer PI, Parkin JM, Gleich GJ, Mepolizumab HES Study Group. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N.Engl.J.Med.* 2008;358(12):1215-1228

- Ruschulte H, Franke M, Gastmeier P, Zenz S, Mahr KH, Buchholz S, Hertenstein B, Hecker H, Piepenbrock S. Prevention of central venous catheter related infections with chlorhexidine gluconate impregnated wound dressings: a randomized controlled trial. *Ann.Hematol.* 2009;88(3):267-272
- Sarafian T, Montes C, Harui A, Beedanagari SR, Kiertscher S, Stripecke R, Hossepian D, Kitchen C, Kern R, Belperio J, Roth MD. Clarifying CB2 receptor-dependent and independent effects of THC on human lung epithelial cells. *Toxicol.Appl. Pharmacol.* 2008;231(3):282-290
- Satzger I, Völker B, Kofahl-Krause D, Ganser A, Kapp A, Gutzmer R. Intravaskuläre B-Zell-Lymphome. *Hautarzt* 2008;DOI: 10.1007/s00105-008-1583-2
- Schetelig J, Bornhäuser M, Schmid C, Hertenstein B, Schwerdtfeger R, Martin H, Stelljes M, Hegenbart U, Schäfer-Eckart K, Füssel M, Wiedemann B, Thiede C, Kienast J, Baurmann H, Ganser A, Kolb HJ, Ehninger G. Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable survival after allogeneic stem-cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia: a report from the cooperative German Transplant Study Group. *J.Clin.Oncol.* 2008;26(32):5183-5191
- Schetelig J, van Biezen A, Brand R, Caballero D, Martino R, Itala M, Garcia-Marco JA, Volin L, Schmitz N, Schwerdtfeger R, Ganser A, Onida F, Mohr B, Stilgenbauer S, Bornhäuser M, de Witte T, Dreger P. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: a retrospective European Group for Blood and Marrow Transplantation analysis. *J.Clin.Oncol.* 2008;26(31):5094-5100
- Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, Habdank M, Späth D, Morgan M, Benner A, Schlegelberger B, Heil G, Ganser A, Döhner H, German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N.Engl.J.Med.* 2008;358(18):1909-1918
- Stripecke R. Lentiviral vector-mediated genetic programming of mouse and human dendritic cells. *Methods Mol.Biol.* 2009;506:139-158
- Tiede A, Priesack J, Werwitzke S, Bohlmann K, Oortwijn B, Lenting P, Eisert R, Ganser A, Budde U. Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: a retrospective single-centre cohort study. *J.Thromb.Haemost.* 2008;6(4):569-576
- Tiede A, Tait RC, Shaffer DW, Baudo F, Boneu B, Dempfle CE, Horellou MH, Klamroth R, Lazarchick J, Mumford AD, Schulman S, Shiach C, Bonfiglio LJ, Frieling JT, Conard J, von Depka M. Antithrombin alfa in hereditary antithrombin deficient patients: A phase 3 study of prophylactic intravenous administration in high risk situations. *Thromb.Haemost.* 2008;99(3):616-622
- Trummer A, De Rop C, Tiede A, Ganser A, Eisert R. Isotype controls in phenotyping and quantification of microparticles: A major source of error and how to evade it. *Thromb.Res.* 2008;122(5):691-700
- Walte A, Sriyapureddy SS, Korkmaz Z, Krull D, Bolte O, Hofmann M, Meyer GJ, Knapp WH. Preparation and evaluation of 211At labelled antineoplastic antibodies. *J.Pharm.Pharm.Sci.* 2007;10(2):277s-285s
- Werwitzke S, Tiede A, Jacobs R, Zielinska-Skowronek M, Buyny S, Schmidt RE, Witte T. CD8alpha+beta(low) effector T cells in systemic lupus erythematosus. *Scand.J.Immunol.* 2008;67(5):501-508

Werwitzke S, Trick D, Sondermann P, Kamino K, Schlegelberger B, Kniesch K, Tiede A, Jacob U, Schmidt RE, Witte T. Treatment of lupus-prone NZB/NZW F1 mice with recombinant soluble Fc gamma receptor II (CD32). *Ann.Rheum.Dis.* 2008;67(2):154-161

Wieland I, Wermes C, Eifrig B, Holstein K, Pollmann H, Siegmund B, Bidlingmaier C, Kurnik K, Nimtz-Talaska A, Niekrens C, Eisert R, Tiede A, Ebenebe C, Lakomek M, Hoy L, Welte K, Sykora KW. Inhibitor-Immunology-Study. Different HLA-types seem to be involved in the inhibitor development in haemophilia A. *Hämostaseologie* 2008;28 Suppl 1:S26-8

Wittkop U, Peppmueller M, Njau F, Leibold W, Klos A, Krause-Opatz B, Hudson AP, Zeidler H, Haller H, Wagner AD. Transmission of Chlamydomonas pneumoniae from dendritic cells to macrophages does not require cell-to-cell contact in vitro. *J.Microbiol.Methods* 2008;72(3):288-295

Wood C, Srivastava P, Bukowski R, Lacombe L, Gorelov AI, Gorelov S, Mulders P, Zielinski H, Hoos A, Teofilovici F, Isakov L, Flanigan R, Figlin R, Gupta R, Escudier B, C-100-12 RCC Study Group. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372(9633):145-154

Übersichtsarbeiten

Barthels M. Gerinnungsdiagnostik. *Hämostaseologie* 2008;28(5):320-334

Barthels M, Oldenburg J. Gerinnungsfaktorenkonzentrate. *Hämostaseologie* 2008;28(5):387-399

Fenner MH, Beutel G, Grunwald V. Targeted therapies for patients with germ cell tumors. *Expert Opin.Investig.Drugs* 2008;17(4):511-522

Ivanyi P, Winkler T, Ganser A, Reuter C, Grünwald V. Neue Therapien beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom: Der Umgang mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Sunitinib und Sorafenib. *Dtsch. Aerztebl.* 2008;105(13):232-237

Kümpers P, Tiede A, Kirschner P, Girke J, Ganser A, Peest D. Legionnaires' disease in immunocompromised patients: a case report of Legionella longbeachae pneumonia and review of the literature. *J.Med.Microbiol.* 2008;57(Pt 3):384-387

MacLeod RA, Nagel S, Scherr M, Schneider B, Dirks WG, Uphoff CC, Quentmeier H, Drexler HG. Human leukemia and lymphoma cell lines as models and resources. *Curr.Med.Chem.* 2008;15(4):339-359

Oldenburg J, Barthels M. Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. *Hämostaseologie* 2008;28(5):335-347

Peest D, Haubitz M. Klinik und Therapie der AL-Amyloidose. *Nephrologie* 2008;3(4):291-296

Buchbeiträge, Monografien

Scherr M, Eder M. The role of micro RNA in hematopoiesis. In: Appasani Krishnarao. [Hrsg.]: *MicroRNAs from basic science to disease biology.* Cambridge u.a.: Cambridge Univ. Press, 2008. S.467-475

Wewetzer Christa, Wernstedt Thela. Spätabbruch der Schwangerschaft : praktische, ethische und rechtliche Aspekte eines moralischen Konflikts. In: -Frankfurt am Main u.a.: Campus-Verl., 2008. 253 S.: Ill., graph. Darst. Kultur der Medizin; 25

Abstracts

2008 wurden 80 Abstracts publiziert.

Promotionen

Borchers, Sylvia (Dr. rer. nat.): Gewinnung antigen-spezifischer T-Zellen zum adoptiven Immuntransfer am Beispiel der Cytomegalievirusinfektion.

Brimova, Aigul (Dr. med): Zirkulierende Endothelzellen in der Tumorigenese und nach Therapie von soliden Tumoren.

Dogan, Yildirim (Dr. rer. nat.): Entwicklung bifunktionaler retroviraler Vektoren zur Untersuchung der Pathogenese myeloischer Systemerkrankungen und zur Evaluierung therapeutischer Zielstrukturen.

Frauenkron, Andrea (Dr. med.): Thromboembolie in der Schwangerschaft: Risikofaktoren, Verlaufskontrolle und Management anhand der Konzentrationen der Prothrombinfragmente 1 + 2 und D-Dimere.

Master

Koch, Mandy: Rekonstitution regulatorischer T-Zellen nach allogener SCT.

Wissenschaftspreise

Dr. Dobbstein: American Society of Hematology Travel Award for 50th Annual Meeting in San Francisco.

Dr. Grünwald: Forschungs- und Innovationspreis Uroonkologie der DGU.

Dr. Heuser: American Society of Hematology Travel Award for 50th Annual Meeting in San Francisco 12/08; Hannelore-Munke Research Fellowship 2008.

Dr. Grünwald: Preis der Fritz-Acker-Stiftung zur Förderung der medizinischen Forschung zum Nutzen der Allgemeinheit.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.): Mitglied des Senats der MHH (bis 4/2009) sowie des Vorstands des Zentrums Innere Medizin. Vorsitzender des Tumorzentrums (bis 12/2008) und der Kommission Klinische Studien der MHH. Chairman des International Members Committee der American Society of Hematology, Mitglied des Executive Committee der American Society of Hematology, Mitglied des Award Committee der American Society of Hematology, Mitglied des Communications Committee der American Society of Hematology, Mitglied des Program Committee der American Society of Hematology. Mitglied des World Committee der International Association for Research in Leukemia and Related Disorders, Mitglied des Vorstandes des BMBF-Kompetenznetzes Akute und chronische Leukämien. Sprecher der German MDS Study Group. Co-Chairman der AMLSG (German AML Study Group). Mitglied des zentralen Gutachtergremiums (Strukturausschuss) des BMBF zur Evaluation der medizinischen Fakultäten der neuen Bundesländer (NBL 3), der IZKF Münster und Tübingen. Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Landsteiner Foundation, Amsterdam. Gutachter für Wissenschaftsrat, DFG, BMBF, Deutsche Krebshilfe, Sanderstiftung, sowie diverse Fachzeitschriften (Blood, Leukemia, Experimental Hematology, British Journal of Hematology, Haematologica, International Journal of Hematology, European Journal of Hematology). Mitglied der Transfusionskommission der Bundesärztekammer. Mitglied der Kommission zur Überarbeitung der Regularien zur Gewinnung von Stammzellen der Bundesärztekammer. Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Strahlenschutzkommission (SSK). Editor-in-Chief der Annals of Hematology.

Eder, Matthias (Prof. Dr. med.): Gutachter für folgende Förderinstitutionen: DFG, Deutsche

Krebshilfe, German-Israeli Foundation for Scientific Research & Development, Wellcome Trust, UK Cancer Research. Gutachter für Fachzeitschriften: Nature Medicine, Blood, Leukemia, Biochemistry, Experimental Hematology, Cancerogenesis, International Journal of Hematology, Annals of Hematology.

Franzke, Anke (Prof. Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: Leukemia, Annals of Hematology, Respiriology, Immunological Investigations.

Grünwald, Viktor (Dr. med.): Mitglied der Interdisziplinären AG Nierenzellkarzinom (IAG-N) der DKG, Ehrenamtliche Tätigkeit im Lebenshaus: Forschungsbeirat der Gruppe NCC, Mitgliedschaft AIO (Sarkome, Kopf-Hals-Tumore, Nierenzellkarzinom) Peer Review für: Exp. Opinion; J. Hepatology; Onco Targets and Therapy; Cancer, Chemotherapy and Pharmacology.

Heuser, Michael (Dr. med.): Peer Review in folgenden Zeitschriften: Blood, Leukemia, Haematologica.

Köneck, Christian (Dr. med.): Mitglied der EBMT und der Chronic Leukemia Working Party der EBMT.

Kofahl-Krause, Dorothea (Dr. med.): Mitglied in der Studienleitkommission STiL-Studiengruppe.

Krauter, Jürgen (PD Dr. med.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Haematologica, Annals of Hematology.

Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr. med.): Gutachter für Förderinstitutionen: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Mukoviszidose e.V., Medical research council (London, Großbritannien) Gutachter für Fachzeitschriften: Blood, Proteomics, Expert opinion in proteomics, Annals of Hematology, Kidney International, Biology of Blood and Bone Marrow Transplantation. Mitgliedschaft in folgen-

den Berufsorganisationen: DGHO, EBMT, EHA.

Peest, Dietrich (Prof. Dr. med.): Mitglied des Editorial Boards der Zeitschrift „Clinical Nephrology“. Gutachterliche Tätigkeiten für die Zeitschrift „Annals of Hematology“.

Reuter, Christoph (PD Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: Blood, Experimental Hematology, International Journal of Cancer, Cancer Cell International, British Journal of Cancer, Current Medicinal Chemistry.

Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.): Gutachter für Förderinstitutionen: The Netherlands Organisation for Health Research and Development - Horizon Bearthrough Projects, DFG, Deutsche Krebshilfe Gutachter für Fachzeitschriften: BMC Biotechnology, Journal of Molecular Biology, Nature Genetics, Oligonucleotides, Annals of Hematology.

Stadler, Michael (Dr. med.): Mitglied der EBMT Acute Leukemia Working Party.

Stripecke, Renata (Prof. Dr. med.): Gutachter für Förderinstitutionen: DFG; Concern Foundation; Associate Editor for the Society for Experimental Biology and Medicine.

Tiede, Andreas (Dr. med.): Sprecher der GTH-Studiengruppe „Erworbene Hämophilie“, Mitglied der GTH-Hämophiliekommission, Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Journal of Thrombosis and Haemostasis, European Journal of Clinical Investigation, Thrombosis & Haemostasis, International Journal of Hematology, Vascular Health and Risk Management und Annals of Hematology.

Ukena, Sya (Dr. rer. nat.): Gutachter für Fachzeitschrift: Respiriology.

Abteilung Experimentelle Hämatologie

■ Direktor: Prof. Dr. Christopher Baum

Tel.: 0511 / 532-6067 • E-Mail: baum.christopher@mh-hannover.de • www.eh.mh-hannover.de

Forschungsprofil

Die im April 2006 gegründete Abteilung Experimentelle Hämatologie positioniert sich in Ergänzung der klinisch-hämatologischen Abteilungen der MHH, indem sie ihren Schwerpunkt auf die Mechanismen der Stammzellbiologie, die Entwicklung innovativer zelltherapeutischer Ansätze bei hämatologischen Erkrankungen und die Analyse ausgewählter Mechanismen der Leukämogenese legt. Besonders ausgewiesen ist die Expertise der Abteilung in der Entwicklung sicherheitsoptimierter Gentransfervektoren zur Modifikation von Blutstammzellen und Lymphozyten und der präklinischen Evaluierung der therapeutischen Effizienz und biologischen Sicherheit genmodifizierter Zellen. Im Kontext der Genmodifikation somatischer Zellen untersuchen einige Projekte die Grundlagen der Wirt-Genvektorinteraktion. Die von der Abteilung erarbeiteten Technologien werden an der MHH und auch international von ausgewiesenen grundlagenwissenschaftlichen und klinischen Partnern zur Entwicklung neuer Therapieansätze bei angeborenen oder erworbenen hämatologischen Erkrankungen genutzt.

Forschungsprojekte

In vitro Immortalisierung von Knochenmarkzellen: Mechanismen der Insertionsmutagenese und Bestimmung der Genvektorsicherheit

Adulte Stammzellen des blutbildenden Systems, die sogenannten hämatopoetischen Stammzellen, sind der Ursprung aller Zellen des Blut- und Immunsystems. Die genetische Modifikation von Blutstammzellen erlaubt neuartige, kausale Therapieansätze für eine Vielzahl angeborener oder erworbener Erkrankungen der Hämatopoese. In den vergangenen Jahren wurden Technologien etabliert, die eine ausreichende Effizienz der Genübertragung in Blutstammzellen versprechen. Allerdings sind die Langzeitkonsequenzen der genetischen Modifikation noch unzureichend verstanden. Die mögliche Induktion von Leukämien durch die akzidentelle Integration therapeutisch wirksamer Gensequenzen in der Nachbarschaft zellulärer Proto-Onkogene (sog. Insertionsmutagenese) gilt derzeit als die wesentliche dosislimitierende Toxizität der genetischen Modifikation von Blutstammzellen. Weltweit widmen sich zahlreiche Forschungsprojekte der Entwicklung aussagekräftiger präklinischer Modelle, um die Mechanismen und Auswirkungen der Insertionsmutagenese zu erfassen und somit rationale Ansätze zur Prävention zu entwickeln. In eigenen Arbeiten konnten wir im Mausmodell zeigen, dass die Induktion von Leukämien durch Insertionsmutagenese bereits nach Aktivierung eines einzigen Proto-Onkogenes erfolgen kann. Zudem deuteten die Studien im Mausmodell an, dass wesentliche Variablen der Insertionsmutagenese in der Zahl der stabil im Chromatin integrierten Transgene sowie

im Aufbau des Transgens zu suchen sind. Trotz der hohen prädiktiven Kraft des Mausmodells für klinische Anwendungen bestanden jedoch wegen der langen Beobachtungszeit (bis zu 20 Monate) und der relativ geringen Sensitivität Bedenken bezüglich der Eignung dieses Ansatzes für weiterführende mechanistische und toxikologische Untersuchungen. Zur Lösung dieses Problems und auch zur Vermeidung eines für die Versuchstiere belastenden Studienendpunkts (Leukämie) haben wir ein Zellkulturverfahren etabliert, das eine ausgesprochen hohe Sensitivität zur Erfassung der Zelltransformation durch Insertionsmutagenese aufweist. Das Prinzip dieses Verfahrens besteht in der Induktion eines sogenannten „Replattierungs-Phänotyps“. Wenn primäre hämatopoetische Zellen der Maus unter differenzierenden Zytokinbedingungen kultiviert werden, verlieren Sie nach einer Zeit von etwa zwei Wochen die Fähigkeit, nach Aussaat in der Endpunktverdünnung Kolonien zu bilden.

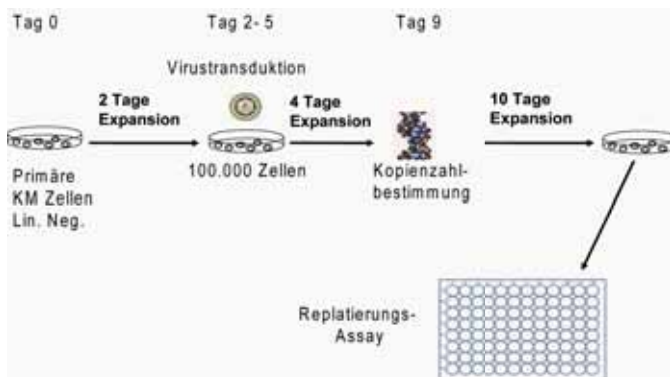


Abb. 1: Schematische Darstellung des Replattierungs-Assays. 100.000 Zellen werden mit vorbestimmter Vektordosis genetisch modifiziert, über 14 Tage kultiviert und in einer 96-Loch-Platte ausgesät, um die Replattierungsfrequenz als Indikator der Insertionsmutagenese zu bestimmen

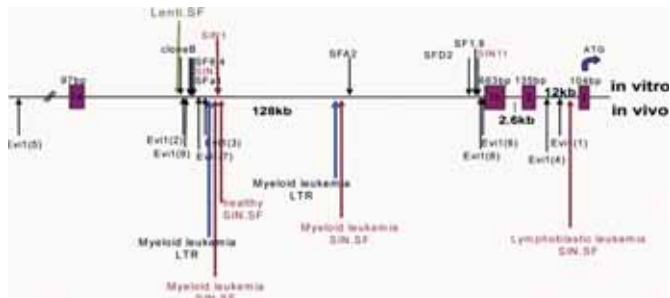


Abb. 2: Die meisten Klone enthalten aktivierende Vektor Insertionen im Proto-Onkogen Evi1. (Insertionen sind hier dargestellt durch Pfeile.)

Kommt es jedoch durch Insertionsmutagenese zur Aktivierung zellulärer Proto-Onkogene, wird die Fitness der betroffenen Zellklone gesteigert. Das Ausmaß der Fitness-Steigerung manifestiert sich in der Stärke des Replattierungs-Phänotyps, der mittels Poisson-Statistik exakt quantifiziert werden kann. Da auch in diesem Ansatz ebenso wie beim in-vivo-Modell das Risiko der Insertionsmutagenese von der Zahl der Vektorgene pro Zelle abhängt, muss die Replattierungsfrequenz gegen die Zahl der eingangs eingebrachten Vektorkopien korrigiert werden. So erhält man einen aussagekräftigen „Replattierungsindex“, der sich als toxikologischer Parameter des Risikos der Insertionsmutagenese eignet [Abbildung 1]. Die betroffenen zellulären Proto-Onkogene werden durch eine modifizierte

Polymerasekettenreaktion genomisch kartiert [Abbildung 2] und das Ausmaß ihrer Aktivierung durch Transkriptanalysen (Northern Blot oder RT-PCR) exakt bestimmt. Somit kann der Assay auch zur mechanistisch-genetischen Analyse der Insertionsmutagenese herangezogen werden. Nach den bislang gesammelten Erfahrungen übertrifft dieser Assay andere Verfahren der Erfassung der insertionellen Zelltransformation bezüglich der Sensitivität und Reproduzierbarkeit. Er erlaubt über die Variation der eingesetzten Zellzahl eine exakte Bestimmung der Frequenz der Zelltransformation in Abhängigkeit des Aufbaus und der Integrationseigenschaften des Genvektors. Zudem erlaubt der Assay über die Bestimmung des Replattierungsindex Aussagen zum Ausmaß der funktionellen Konsequenzen der Insertionsmutagenese (Fitness der Mutanten). Der Assay kann den Bedarf für Tierversuche erheblich reduzieren, da er sich sowohl für die Grundlagenforschung wie auch die präklinische Toxikologie eignet. Grundsätzliche Mechanismen der Insertionsmutagenese werden ebenso erfassbar wie das individuelle Risiko von Genvektoren, die für konkrete klinische Anwendungen entwickelt wurden. Ermutigend sind unsere Befunde, dass das Risiko der Insertionsmutagenese nicht sequenz-spezifisch integrierender Genvektoren durch Änderung des Aufbaus und Inhalts der übertragenen Genkassette stark reduziert werden kann (Zychlinski et al., 2008). Der Assay wird derzeit weiterentwickelt, um mittels der Definition einer geeigneten Zelllinie die Notwendigkeit der Präparation von Knochenmarkzellen der Maus als Ausgangsmaterial zu ersetzen. Diese Arbeiten wurden im Februar 2009 mit den Ursula M. Händel Tierschutzpreis der Deutschen Forschungsgemeinschaft ausgezeichnet.

■ Projektleitung: Christopher Baum (Prof. Dr. med.), Ute Modlich (Dr.); Förderung: DFG SPP1230; EU Clinigene; EU CONSERT

Weitere Forschungsprojekte

Anwendung und Biosicherheit lentiviraler Vektoren in Forschung und Klinik

■ Projektleitung: Axel Schambach (Dr. med. PhD); Förderung: Else-Kröner-Stiftung

Hämatopoetische Zelltherapie

■ Projektleitung: Axel Schambach (Dr. med. PhD); Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

Reversible Zellmodifikation mittels pseudoretroviraler und epiretroviraler Transduktion

■ Projektleitung: Christopher Baum (Prof. Dr. med.), Jürgen Bode (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (SFB 738)

Herkunft und Evolution insertioneller Selbsterneuerungsmutanten im hämatopoetischen System

■ Projektleitung: Christopher Baum (Prof. Dr. med.), Zhixiong Li (PD Dr. med.); Förderung: DFG-Schwerpunktprogramm (SPP 1230)

Zentralprojekt DFG-Schwerpunktprogramm Mechanisms of gene vector entry and persistence

■ Projektleitung: Christopher Baum (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (SPP1230)

MPL Rezeptorexpression zur Regeneration hämatopoietischer Stammzellen un der Megakaryopoese

■ Projektleitung: Ute Modlich (Dr. vet. med. PhD), Johann Meyer (Dr. rer. nat.), Christopher Baum (Prof. Dr. Med.); Förderung: DFG (SFB 566, TP A16)

Herkunft und Signatur durch veränderte TRK-Signaltransduktion induzierter leukämischer Stammzellen

■ Projektleitung: Zhixiong Li (PD Dr. med.), Johann Meyer (Dr. rer. nat.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Synergistische Funktion von Histonmethylierung und Onkogenaktivierung bei der Induktion der chromosomalen Instabilität in der Leukämogenese

■ Projektleitung: Cornelia Rudolph (Dr. rer.nat.), Ute Modlich (Dr.med.vet. PhD); Förderung: DFG

Lentiviral induzierte insertionelle Mutagenese in der Gentherapie von hereditären Lebererkrankungen

■ Projektleitung: Michael Ott (Prof. Dr. med.), Ute Modlich (Dr.med.vet. PhD); Förderung: DFG (SFB738)

Induktion und Expansion von hämatopoetischen Stammzellen in vitro und in vivo durch die Aktivität des Transkriptionsfaktors HOXB4

■ Projektleitung: Hannes Klump (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Rolle von HOX Genen bei der Expansion hämatopoetischer Stammzellen und in der Leukämogenese

■ Projektleitung: Bernhard Schiedlmeier (Dr. rer. nat.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Integrated Project: Concerted safety and efficiency evaluation of retroviral transgenesis for genetic therapy of inherited diseases of the hematopoietic system (Acronym: CONSERT)

■ Projektleitung: Christopher Baum (Prof. Dr. med.); Förderung: EU 6. Rahmenprogramm

Network of Excellence: Clinical Gene Therapy (Acronym: CLINIGENE)

■ Projektleitung: Christopher Baum (Prof. Dr. med.); Förderung: EU 6. Rahmenprogramm

Gene therapy for immunodeficiencies

■ Projektleitung: Christopher Baum (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF (Netzwerk TreatID)

Konversion von embryonalen Stammzellen zu blutbildenden Stammzellen im Mausmodell

■ Projektleitung: Hannes Klump (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

Optimierung und Evaluierung diagnostischer Verfahren für pathologischen Veränderungen des hämatopoetischen Systems im Mausmodell

■ Projektleitung: Zhixiong Li (PD Dr. med.), Christopher Baum (Prof. Dr. med.)

Regulation der c-kit Expression in der T-Zellentwicklung

■ Projektleitung: Johann Meyer (Dr. rer. nat.)

Induzierbare Genexpression im hämatopoetischen System

■ Projektleitung: Bernhard Schiedlmeier (Dr. rer. nat.)

Originalpublikationen

Baum C. On target: new envelopes for lentiviral vectors. *Mol. Ther.* 2008;16(8):1349-1350

Chan KM, Bonde S, Klump H, Zavazava N. Hematopoiesis and immunity of HOXB4-transduced embryonic stem cell-derived hematopoietic progenitor cells. *Blood* 2008;111(6):2953-2961

Cornils K, Lange C, Schambach A, Brugman MH, Nowak R, Lioznov M, Baum C, Fehse B. Stem Cell Marking With Promotor-deprived Self-inactivating Retroviral Vectors Does Not Lead to Induced Clonal Imbalance. *Mol. Ther.* 2008;17(1):131-143

Daria D, Filippi MD, Knudsen ES, Faccio R, Li Z, Kalfa T, Geiger H. The retinoblastoma tumor suppressor is a critical intrinsic regulator for hematopoietic stem and progenitor cells under stress. *Blood* 2008;111(4):1894-1902

Galla M, Schambach A, Towers GJ, Baum C. Cellular restriction of retrovirus particle-mediated mRNA transfer. *J. Virol.* 2008;82(6):3069-3077

Howe SJ, Mansour MR, Schwarzwaelder K, Bartholomae C, Hubank M, Kempfski H, Brugman MH,

Pike-Overzet K, Chatters SJ, de Ridder D, Gilmour KC, Adams S, Thornhill SI, Parsley KL, Staal FJ, Gale RE, Linch DC, Bayford J, Brown L, Quaye M, Kinnon C, Ancliff P, Webb DK, Schmidt M, von Kalle C, Gaspar HB, Thrasher AJ. Insertional mutagenesis combined with acquired somatic mutations causes leukemogenesis following gene therapy of SCID-X1 patients. *J. Clin. Invest.* 2008;118(9):3143-3150

Kustikova OS, Baum C, Fehse B. Retroviral integration site analysis in hematopoietic stem cells. *Methods Mol. Biol.* 2008;430:255-267

Li Z, Beutel G, Rhein M, Meyer J, Koenecke C, Neumann T, Yang M, Krauter J, von Neuhoff N, Heuser M, Diedrich H, Göhring G, Wilkens L, Schlegelberger B, Ganser A, Baum C. High affinity neurotrophin receptors and ligands promote leukemogenesis. *Blood* 2009;113(9):2028-2037

Milsom MD, Jerabek-Willemsen M, Harris CE, Schambach A, Broun E, Bailey J, Jansen M, Schleimer D, Nattamai K, Wilhelm J, Watson A, Geiger H, Margison GP, Moritz T, Baum C, Thomale J, Williams DA. Reciprocal relationship between

O6-methylguanine-DNA methyltransferase P140K expression level and chemoprotection of hematopoietic stem cells. *Cancer Res.* 2008;68(15):6171-6180

Modlich U, Schambach A, Brugman MH, Wicke DC, Knoess S, Li Z, Maetzig T, Rudolph C, Schlegelberger B, Baum C. Leukemia induction after a single retroviral vector insertion in Evi1 or Prdm16. *Leukemia* 2008;22(8):1519-1528

Moreno-Carranza B, Gentsch M, Stein S, Schambach A, Santilli G, Rudolf E, Rysler MF, Haria S, Thrasher AJ, Baum C, Brenner S, Grez M. Transgene optimization significantly improves SIN vector titers, gp91(phox) expression and reconstitution of superoxide production in X-CGD cells. *Gene Ther.* 2009;16(1):111-118

Müller LU, Milsom MD, Kim MO, Schambach A, Schuesler T, Williams DA. Rapid lentiviral transduction preserves the engraftment potential of Fanca(-/-) hematopoietic stem cells. *Mol.Ther.* 2008;16(6):1154-1160

Newrzela S, Cornils K, Li Z, Baum C, Brugman MH, Hartmann M, Meyer J, Hartmann S, Hansmann ML, Fehse B, von Laer D. Resistance of mature T cells to oncogene transformation. *Blood* 2008;112(6):2278-2286

Schambach A, Baum C. Clinical application of lentiviral vectors - concepts and practice. *Curr. Gene Ther.* 2008;8(6):474-482

Schambach A, Li Z, Baum C. Aktuelle Entwicklungen in der Gentherapie. *Medizinische Welt* 2008;59(12):516

Sharma AD, Cantz T, Vogel A, Schambach A, Haridass D, Iken M, Bleidissel M, Manns MP, Schöler HR, Ott M. Murine embryonic stem cell-derived hepatic progenitor cells engraft in recipient livers

with limited capacity of liver tissue formation. *Cell Transplant.* 2008;17(3):313-323

Thornhill SI, Schambach A, Howe SJ, Ulaganathan M, Grassman E, Williams D, Schiedlmeier B, Sebire NJ, Gaspar HB, Kinnon C, Baum C, Thrasher AJ. Self-inactivating gammaretroviral vectors for gene therapy of X-linked severe combined immunodeficiency. *Mol.Ther.* 2008;16(3):590-598

Tongers J, Knapp JM, Korf M, Kempf T, Limbourg A, Limbourg FP, Li Z, Fraccarollo D, Bauersachs J, Han X, Drexler H, Fiedler B, Wollert KC. Haeme oxygenase promotes progenitor cell mobilization, neovascularization, and functional recovery after critical hindlimb ischaemia in mice. *Cardiovasc.Res.* 2008;78(2):294-300

Zychlinski D, Schambach A, Modlich U, Maetzig T, Meyer J, Grassman E, Mishra A, Baum C. Physiological Promoters Reduce the Genotoxic Risk of Integrating Gene Vectors. *Mol.Ther.* 2008;16(4):718-725

Buchbeiträge, Monografien

Milsom M, Schambach A, Williams DA, Baum C. Chemoprotective gene delivery. In:Harrington KJ. [Hrsg.]:Viral therapy of cancer.-Hoboken, NJ:Wiley, 2008.-S.377-392

Schambach A, Mätzig T, Baum C. Retroviral vectors for cell and gene therapy. In:Templeton Nancy Smyth. [Hrsg.]:Gene and cell therapy: therapeutic mechanisms and strategies.-Boca Raton, Fla. u.a.:CRC Press, 2009.-S.3-16

Abstracts

2008 wurden 40 Abstracts publiziert.

Promotionen

Melanie Galla (Dr.rer.nat): Retroviral Particle-Mediated mRNA Transfer.

Daniel Wicke (Dr. rer. nat.): Gene Therapy for MPL Deficiency.

Janine Kraunus (Dr. med.): Einfluss der Vektorarchitektur und des posttranskriptionellen regulatorischen Elements des Woodchuck Hepatitisvirus auf die Transgenexpression im murinen in-vitro- und in-vivo-Modell.

Mathias Rhein (Dr.rer.nat): The role of altered neurotrophin signaling for leukemogenesis.

Master

Eva Warlich (Biomedicine): A New Modular Vector System: Reprogramming Genes for Induction of Pluripotency and Their Role in Hematopoietic Differentiation.

Stipendien

Tobias Mätzig (PhD Student): der Studienstiftung des deutschen Volkes.

Christine Völkel (PhD Student): des Exzellenzclusters REBIRTH.

Dirk Heckl (PhD Student): PhD Studentship HBRS (Molecular Medicine).

Michael Rothe (PhD Student): PhD Studentship HBRS (Regenerative Sciences).

Mathias Rhein (PhD Student): Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Adrian Schwarzer (PhD Student): PhD Studentship HBRS (Molecular Medicine).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Christopher Baum (Prof. Dr. med.): Reviewer bei den Fachjournalen Annals Hematol, Biotechniques, Blood, BMC Biotechnology, Cancer Gene Ther, Eur J Hematol, Exp Hematol, Gene, Gene Ther, Hum Gene Ther, Int J Cancer, J Clin Invest,

J Gene Med, Mol Ther, Nat Biotechnol, Nat Med, PLoS One, Proc Natl Acad Sci USA, Retrovirology, Stem Cells; Editorial board von Molecular Therapy, Gene Therapy, Human Gene Therapy; Gutachter bei Forschungsanträgen und Abstracts für Deutsche Gesellschaft für Genterapie, Europäische Gesellschaft für Zell- und Genterapie, Amerikanische Gesellschaft für Genterapie, American Society of Hematology, International Society of Cell Therapy, Key Kendall Leukemia Fund, Christian Doppler Gesellschaft Österreich, Association Francaise contre les myopathies, Austrian Science Fund, German-Israeli Foundation; Gutachter bei Forschungsanträgen und Abstracts für Deutsche Gesellschaft für Genterapie, Europäische Gesellschaft für Zell- und Genterapie, Amerikanische Gesellschaft für Genterapie, American Society of Hematology, International Society of Cell Therapy, Key Kendall Leukemia Fund, Christian Doppler Gesellschaft Österreich, Association Francaise contre les myopathies, Austrian Science Fund, German-Israeli Foundation; Co-Supervisor bei Studenten der PhD Programme der MHH und der Universität Braunschweig.

Axel Schambach (Dr. med. PhD): Gutachter bei J Gen Virol, Blood, BMC Biotechnology, I Gene Medicine, I Biotechnology, Bio Techniques; Co-Supervisor bei Studenten der PhD Programme der MHH und der Universität Braunschweig.

Bernhard Schiedlmeier (Dr.rer.nat.): Stem cell & Development EHA-Congress 2008 (abstract review) IFB-Tx (Grant Review).

Zhixiong Li (PD Dr. med): Gutachter bei Annals Hematol.; Editorial Board von Annals of Hematology.

Klinik für Kardiologie und Angiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Helmut Drexler

Tel.: 0511 / 532-3840 • E-Mail: drexler.helmut@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/kardiologie.html

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte der Abteilung liegen in vier Bereichen, jeweils mit enger Verknüpfung von Grundlagenforschung und klinischer Forschung:

I.1 Mechanismen der kardialen und vaskulären Regeneration mit den therapeutischen Implikationen
Diese Thematik wird im Rahmen einer DFG klinischen Forschergruppe (KFO 136), eines internationalen Netzwerkes der Leducq Foundation sowie des Exzellenzclusters REBIRTH verfolgt. Die Resultate und Konzepte der kardiologisch-angiologischen Grundlagenforschung werden zeitnah in die Klinik übertragen. Der thematische Bezug zwischen Endothel, Angiogenese und endothelialen Progenitorzellen und der Fokus auf kardiale Mechanismen der Regeneration stellt die Basis für die klinische Stammzell- und Progenitor-Forschung dar. Wir führten die weltweit erste kontrollierte Studie zur Transplantation autologer Knochenmarkszellen nach Myokardinfarkt bei Patienten durch, inkl. der Langzeitbeobachtung und haben seither ein klinisches Forschungsprogramm zur Erforschung des therapeutischen Potentials autologer Knochenmarkszellen etabliert, inklusive einer Multicenterstudie (BOOST-2, gefördert durch DFG Programm 'Klinische Studien').

I.2 Pathophysiologischen Mechanismen der Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz und therapeutische Implikationen
Methodisch liegt der Fokus dabei auf der Generierung transgener Mausmodelle (inkl. konditionalen Knockout und Doppel-Knockouts) und der nachfolgenden Phänotyp-Analyse auf morphologischer, molekularer und funktioneller Ebene sowie punktueller Übertragung der Beobachtungen in die Klinik. In diesem Rahmen werden unter anderem Ursachen und neue Therapieansätze für schwangerschaftsbedingten Kardiomyopathien (DFG Dr 148/9-5) untersucht (vgl unsere Veröffentlichung in CELL, kommentiert u.a. in Nature, Science und auch in der FAZ 2007)

I.3 Bedeutung der Entzündung für die Entstehung und Progression der Arteriosklerose
Entzündliche Faktoren stellen einen Risikofaktor für den Herzinfarkt dar. Der mechanistische Zusammenhang ist unklar. Eine Arbeitsgruppe unserer Klinik erforscht experimentell die Bedeutung der gp130 abhängigen Akute Phase Proteine und immunologischer Mechanismen bei Arteriosklerose. Dabei werden die gewonnenen Erkenntnisse durch einen genetischen Ansatz in die Klinik übertragen, indem die Bedeutung der identifizierten Gene in großen Patientenkollektiven getestet wird. Es konnte gezeigt werden, dass gp130 abhängige Akute Phase Proteine einen bedeutsamen Einfluss auf die Manifestation der Arteriosklerose beim Menschen haben (vgl Publikation in J Exp Med 2007 sowie Kommentar in FAZ 2007).

In weitergehenden Untersuchungen wird zum einen die Bedeutung von gp130 für Restenose nach Ballondilatation untersucht, zum anderen der Zusammenhang zwischen Lipiden und der Funktion von dendritischen Zellen oder Myeloblasten incl. der Chemokinrezeptoren. Daraus werden zur Zeit präklinische therapeutische Konzepte entwickelt wie Fusionsproteine für gp130 oder Substanzen, die auf Chemokine einen Einfluss haben.

I.4 Identifikation neuer Biomarker und deren klinische Bedeutung

Im Rahmen eines DFG geförderten Projekts wurde ein vom Herzmuskel gebildeter und sezernierter Faktor identifiziert (GDF-15). Nach Etablierung eines empfindlichen Tests zur Bestimmung dieses Faktors im Plasma von Patienten wurde der Test umfangreich in vielen kardiovaskulären Populationen untersucht, inkl. akutem Koronarsyndrom, Herzinfarkt, Herzschwäche, Lungenembolie oder pulmonale Hypertonie (insgesamt mehr als 10.000 Patienten). Unsere Untersuchungen zeigen, dass GDF-15 ein bedeutsamer prognostischer Faktor ist. Laufende Tests werden prospektiv die klinische Wertigkeit für Infarkt, Prognoseeinschätzung und Therapie Monitoring evaluieren. Die bisherigen Ergebnisse waren so überzeugend, dass die weitere Entwicklung von GDF-15 durch BMBF Biochance unterstützt wird und wir diesen Biomarker zum Patent anmelden konnten.

Forschungsprojekte

Stammzelltherapie bei Infarktpatienten: Bedeutung von freigesetzten Faktoren

Der Verschluss einer Herzkranzarterie führt beim Herzinfarkt zum Absterben und irreversiblen Verlust von Herzmuskelgewebe. Auch wenn bei den meisten Patienten durch Wiedereröffnung des Infarktgefäßes mittels Ballonkatheter Herzmuskelgewebe gerettet werden kann, entwickeln viele Patienten eine chronische Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz). Wie wir in der BOOST Studie zeigen konnten, kann die Herzfunktion durch eine Infusion von autologen, d.h. patienteneigenen, Knochenmarkzellen in das Infarktgefäß verbessert werden. Dieses neue Therapiekonzept wurde inzwischen von anderen Arbeitsgruppen bestätigt und wird international in mehreren Studien weiter untersucht.

Die Mechanismen, mittels derer die Zelltherapie zu einer Verbesserung der Herzfunktion führt, sind nicht bekannt. Die initiale Vermutung, dass eine direkte Umwandlung von Stammzellen aus dem Knochenmark in Herz(muskel)zellen den Therapieeffekt erklärt, hat sich nicht bestätigt. Aus Tierversuchen weiß man, dass Stammzellen Wachstumsfaktoren freisetzen, und es wurde vermutet, dass solche Wachstumsfaktoren die positiven Effekte am Herzen vermitteln könnten. Wir haben die Relevanz dieser sog. parakrinen Hypothese für die Zelltherapie bei Infarktpatienten untersucht, weil wir denken, dass sich durch eine Charakterisierung der Gesamtheit aller von Knochenmarkzellen freigesetzten Faktoren, dem Sekretom, neue Therapieansätze für Infarktpatienten entwickeln lassen. Im Rahmen der von unserer Klinik koordinierten multizentrischen BOOST 2 Studie stehen uns Knochenmarkzellen von Herzinfarktpatienten für Laboruntersuchungen zur Verfügung. Wir haben die Zellen in Kultur genommen und nach 24 Stunden zellfreie Kulturüberstände gewonnen. Wie wir zeigen konnten, stimulieren die Knochenmarkzellkulturüberstände das Wachstum von Endothelzellen

aus menschlichen Herzkranzarterien.

In weitergehenden Versuchen konnten wir zeigen, dass die Knochenmarkzellkulturüberstände kultivierte Herzmuskelzellen vor Zelltod durch simulierte Ischämie schützen. Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass Knochenmarkzellen pro-angiogenetische und zytoprotektive Faktoren freisetzen, und dass parakrine Effekte zumindest teilweise für die therapeutischen Effekte der Zelltherapie nach Infarkt verantwortlich sind. Mittels Micro-Array (Kooperation mit Dr. Robert Geffers, HZI, Braunschweig) und Protein-Array konnten wir >100 Zytokine und Wachstumsfaktoren identifizieren, die von Knochenmarkzellen von Infarktpatienten exprimiert werden (Abb. 2).

Die Mehrzahl dieser Faktoren lässt sich mittels ELISA auch im Überstand der Knochenmarkzellen nachweisen, wird von den Zellen also tatsächlich freigesetzt. Zu den von Knochenmarkzellen sezernierten Faktoren gehören bekannte pro-angiogenetische Faktoren (Angiogenin, VEGF), zytoprotektive Faktoren (IGF1), aber auch Zytokine und Chemokine, die an der Regulation der Entzündungsreaktion nach Infarkt beteiligt sind (IL10, CCL2 -23, -24, CXCL6, -7, -12, -13). Einige dieser Faktoren überexprimieren wir derzeit im Herzmuskel transgener Mäuse, um herauszufinden, ob sich hierdurch die Infarktheilung und die Anpassungsvorgänge nach Infarkt positiv beeinflussen lassen. Zudem versuchen wir durch bioinformatische Methoden, neue, bislang unbekannte Wachstumsfaktoren in Knochenmarkzellen zu identifizieren; 220 solcher Faktoren haben wir bereits identifiziert und kloniert. Langfristig möchten wir mit unseren Untersuchungen dazu beitragen, die Zelltherapie nach Infarkt durch eine Behandlung mit spezifischen Wachstumsfaktoren zu ergänzen.

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG KFO 136 Wo 552/4-1 und 5-1, Rebirth und Fondation Leducq

Weitere Forschungsprojekte

Bedeutung der gp130-abhängigen Signaltransduktion für die Adaptation des Myokards nach Infarkt: Analyse mittels Aktivierungsmutationen von gp130 in transgenen Mäusen

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr., PhD); Förderung: DFG DR 148/9-5, überführt in DFG KFO 136-Teilprojekt Untersuchungen zur Rolle des 16kDa-Prolaktin in der myokardialen Pathophysiologie (Projektleiter: Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner, PhD, Förderung: DFG Hi 842/4-1)

Funktion und Regulation des Sialoms in adaptativen, inflammatorischen und regenerativen Prozessen des Myokards

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr., PhD); Förderung: DFG KFO 136 Ge 801/9-1

Bedeutung STAT3-abhängiger posttranskriptioneller Regulationsmechanismen für Adaptations und Regenerationsprozesse am Myokard

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr., PhD); Förderung: DFG KFO 136 Hi 842/5-1

Untersuchungen zur Rolle des 16kDa-Prolaktin in der myokardialen Pathophysiologie

■ Projektleitung: Hilfiger-Kleiner, Denise (Prof. Dr., PhD); Förderung: DFG Hi 842/4-1

Neue Mechanismen der Gefäßregeneration: Zentrale Rolle der NAD(P)H-Oxidase zwischen Toll-like Rezeptoren und Angiogenesefaktoren

■ Projektleitung: Schieffer, Bernhard (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG KFO 136

gp130-abhängige Akute Phase Reaktion: Innovative Therapieansätze zur Prävention atherosklerotischer Gefäßerkrankungen

■ Projektleitung: Schieffer, Bernhard (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG SFB 566-Teilprojekt B9

Einfluß von mechanischer Dehnung der Gefäßwand auf die Immunmodulation

■ Projektleitung: Schieffer, Bernhard (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG Schie 386/7-3

Bedeutung sezernierter Faktoren für myokardiale Adaptations- und Regenerationsprozesse nach Ischämie/Reperfusion

■ Projektleitung: Wollert, Kai-C. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, KFO136, WO 552/4-1:2

Rolle von Fibroblast Growth Factor 9 und Dickkopf Homolog 1 für Anpassungsvorgänge nach Myokardinfarkt

■ Projektleitung: Wollert, Kai-C. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, KFO136, WO 552/5-1

Rolle von Growth-Differentiation Factor-15 und TAB1 nach Myokardinfarkt: Upstream-Regulatoren, Interaktionspartner und Downstream-Targets

■ Projektleitung: Wollert, Kai-C. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 566, Teilprojekt B14

Die Rolle von kardiomyozytärem GATA4 bei der myokardialen Regeneration

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Dr. med.); Förderung: Cluster of Excellence „From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“ (REBIRTH), Junior Research Group „Cardiovascular Cell Therapy“

Die Bedeutung endothelialer GATA Faktoren für die myokardiale Regeneration und Adaptation

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Dr. med.); Förderung: Cluster of Excellence „From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“ (REBIRTH), Junior Research Group „Cardiovascular Cell Therapy“

Bedeutung des Kapillarendothels für die myokardiale Adaptation: Transkriptionelle Regulationsmechanismen und Identifizierung kardioprotektiver Faktoren

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Dr. med.); Förderung: DFG KFO-136, HE 3658/3-1

Bedeutung embryonaler Differenzierungsprogramme in der vaskulären Regeneration: die Rolle der Notch Signaltransduktion

■ Projektleitung: Limbourg, Florian-P. (Dr. med.); Förderung: DFG KFO 136 Li948/4-1

Beurteilung der Langzeitwirkung einer intrakoronaren autologen Stammzelltherapie auf die diastolische linksventrikuläre Funktion bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt (BOOST I)

■ Projektleitung: Schaefer, Arnd (PD Dr. med.); Förderung: DFG (DR 148/13-1)

Einfluß einer intrakoronaren autologen Stammzelltherapie auf die diastolische linksventrikuläre Funktion bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt (BOOST II)

■ Projektleitung: Schaefer, Arnd (PD Dr. med.); Förderung: DFG Dr148/13-1

GDF-15 als Biomarker bei kardiovaskulären Erkrankungen: Entwicklung eines GDF-15 Assays und Definition möglicher Indikationsgebiete

■ Projektleitung: Wollert, Kai-C. (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, BioChancePlus, Kennzeichen 0313889

Role of CCN1 for Cardiac Remodeling and Regeneration in Mouse Models with Inducible Cardiac Gain and Loss of Function Transgenes

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr., PhD); Förderung: DAAD, Leducq

Molekulare Mechanismen der Herzinsuffizienz

■ Projektleitung: Wollert, Kai-C. (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Kompetenznetz Herzinsuffizienz

Identifikation einer geschlechterspezifischen und dynamischen Oct4+ Zellpopulation in der weiblichen Haut

■ Projektleitung: Limbourg, Florian-P. (Dr. med.); Förderung: Cluster of Excellence „From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“ (REBIRTH), Junior Research Group „Regenerative Agets“

Notch Signaling in Koronararterien: Rolle des Notch Liganden Delta-like 1 (Dll1) in der myokardialen Protektion und Regeneration

■ Projektleitung: Limbourg, Florian-P. (Dr. med.); Förderung: Cluster of Excellence „From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“ (REBIRTH), Junior Research Group „Regenerative Agets“

Modulation der JAK/STAT Kaskade durch SOCS-Proteine als neuer therapeutischer Ansatz zur Inhibition der Atherosklerose

■ Projektleitung: Schieffer, Bernhard (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Arteriosklerosestiftung

Entwicklung und Evaluation eines transkutan wiederaufladbaren implantierbaren Cardioverter/Defibrillators

■ Projektleitung: Niehaus, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Universität Hannover; Förderung: Preisträger des Innovationswettbewerbes Medizintechnologie 2000; BMBF (FK 01 EZ0028) sowie Industriemittel

Adaptive and Maladaptive Signaling in Cardiac Growth and Regeneration: Transcriptional circuits for cardiac adaptation

■ Projektleitung: Drexler, Helmut (Prof. Dr. med.); Förderung: Transatlantic Network, Leducq Foundation

Postpartum Kardiomyopathie: Ursachen und neue Therapieansätze

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr., PhD); Kooperationspartner: Prof. Dr. K. Sliwa, Chris-Hani-Baragwanath Hospital, University of the Witwatersrand, Johannesburg, Südafrika; Förderung: Transatlantic Network, Leducq Foundation

Einfluß einer intrakoronaren Knochenmarkzelltherapie nach akutem Myokardinfarkt auf die Myokardperfusion.

■ Projektleitung: Meyer, Gerd-P. (Prof. Dr. med.); Förderung: Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung

Rolle von STAT3 für die kardiale Hypertrophie nach Druckbelastung oder neurohumoraler Stimulation

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr., PhD); Förderung: LOM

Funktionelle Rolle der MAP-Kinase aktivierten Proteinkinase-2 (MK2) beim vaskulären Remodelling und der endothelialen Regeneration nach Gefäßverletzung

■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (Dr. med.); Förderung: ADUMED-Stiftung

Stammzelltherapie bei kardiovaskulären Erkrankungen: Markierung von Stammzellen zur Darstellung von Stammzellwanderungen in vivo.

■ Projektleitung: Limbourg, Florian-P. (Dr. med.); Förderung: Braukmann-Wittenberg Stiftung

Pleiotrophe kardiovaskuläre Protektion von Statinen durch Inhibition der epidermal growth factor receptor (EGFR) Transaktivierung.

■ Projektleitung: Limbourg, Florian-P. (Dr. med.); Förderung: Braukmann-Wittenberg-Stiftung, Industriemittel

Echokardiographie am Mausmodell

■ Projektleitung: Schaefer, Arnd (PD Dr. med.); Förderung: HiLF

Stammzelltherapie bei kardiovaskulären Erkrankungen: Darstellung der Stammzellwanderung in vivo

■ Projektleitung: Limbourg, Anne (Dr. med.); Förderung: Braukmann-Wittenberg-Stiftung

Bedeutung von endothelialem GATA4 und GATA6 für die (ischämische) Angiogenese

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Prospektive Analyse von Risikofaktoren für das Auftreten von Kammertachykardie- und Kammerflimmerepisoden bei Patienten mit primärprophylaktischer ICD-Indikation

■ Projektleitung: Lüsebrink, Ulrich (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Einfluss des Testosterons auf die kardiale Elektrophysiologie in vivo in männlichen Wildtyp-Mäusen mit chronischem Myokardinfarkt

■ Projektleitung: Gardiwal, Ajmal (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Bedeutung von Östrogen für die Entwicklung einer Kardiomyopathie in der STAT3-Knockout-Maus

■ Projektleitung: Gardiwal, Ajmal (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Testosteron-vermittelte Unterschiede der kardialen Repolarisation und Arrhythmogenese in Wildtyp-Mäusen in vivo

■ Projektleitung: Gardiwal, Ajmal (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Herzfrequenzvariabilität nach Implantation eines linksventrikulären Unterstützungs-Systems in Patienten mit hochgradig reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion

■ Projektleitung: Gardiwal, Ajmal (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

DOT-HF: Bedeutung der thorakalen Impedanzmessung für die Morbidität von Patienten mit Herzinsuffizienz und implantiertem Defibrillator

■ Projektleitung: Gardiwal, Ajmal (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

IL-6 in entzündlichen Indikationen: Hemmung des IL-6 Transsignalings als eine neue anti-inflammatorische Strategie zur Behandlung von Atherosklerose und Diabetes.

■ Projektleitung: Grote, Karsten (Dr. rer. nat.); Förderung: Industriemittel

REVERSE: Reverses Remodeling bei Patienten mit LV-Dysfunktion, Linksschenkelblock und Herzinsuffizienz NYHA III durch Kardiale Resynchronisationstherapie

■ Projektleitung: Klein, Gunnar (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

RIONI: Verlässlichkeit von intrakardialen Elektrogrammen im Homemonitoring von ICD-Patienten

■ Projektleitung: Klein, Gunnar (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Lumax-Masterstudie: Evaluation eines neuen implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (LUMAX)

■ Projektleitung: Klein, Gunnar (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

ERACE: Umprogrammierung der linksventrikulären Stimulationskonfiguration zur Vermeidung von Phrenikusstimulation

■ Projektleitung: Klein, Gunnar (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

MODULA-Tachy: Prospektive multizentrische Kohortenstudie von ICD-Patienten – eine modulare Studie

■ Projektleitung: Klein, Gunnar (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

OPTILINK HF: Prospektiv randomisierte Studie zur klinischen Bedeutung der telemetrisch überwachten Thoraximpedanz auf die Morbidität und Mortalität von Herzinsuffizienzpatienten mit implantierten Defibrillatoren

■ Projektleitung: Klein, Gunnar (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Bedeutung des myokardialen Verletzungspotentials bei der Implantation von ICD-Elektroden für die Langzeitstabilität

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

ICD & LVAD: Prospektive Studie implantierter Defibrillatoren (ICD) bei Patienten mit Linksventrikulärem Assist Device (LVAD)

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

ICD& CPX: Praediktion von Kammertachykardie- bzw. Kammerflimmerepisoden bei ICD-Patienten durch spirgoergometrische (CPX) Leistungsdaten

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

SECURA: Evaluation eines neuen Zweikammerdefibrillators mit erweiterten Diagnostik – und Therapiefunktionen

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Einfluss einer AT1-Rezeptorantagonisten- und Statintherapie auf Marker der Lipidoxidierung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

■ Projektleitung: Schieffer, Bernhard (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Funktionelle Rolle der MK2 und MK3 in der Atherogenese

■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Funktionelle Rolle von Caveolin-1/Caeveolae, TRAF-6 und den p38-MAPK/MK2-Signalweg für Il-1-induzierte proangiogenetische Signalwege in Endothelzellen

■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Untersuchungen zur antiinflammatorischen Wirkung von Digitoxin in vaskulären Zellen

■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Untersuchung der prähospitalen Tirofibangabe bei Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt On-Time-2-Studie

■ Projektleitung: Schieffer, Bernhard (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Apixaban bei Patienten mit Vorhofflimmern. Aristoteles-Studie

■ Projektleitung: Fischer, Dieter (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Apixaban bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Adopt-Studie

■ Projektleitung: Fischer, Dieter (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Dabigatran bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom Redeem-Studie

■ Projektleitung: Fischer, Dieter (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Vergleich eines neuen ADP-Rezeptorantagonisten mit Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom Plato-Studie

■ Projektleitung: Fischer, Dieter (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Langzeitvergleich der Effektivität der Kombination aus Ezetimib und Simvastatin vs. Simvastatin alleine bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom Improve-It-Studie

■ Projektleitung: Fischer, Dieter (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Drug-eluting Stents in klinischer Routine. Protect-Studie

■ Projektleitung: Fischer, Dieter (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Einsatz von Drug-eluting Stents bei Frauen Spirit-Women-Studie

■ Projektleitung: Dr. med. D. Fischer; Förderung: Industriemittel

Langzeitbeobachtung von Patienten nach interventionellem Verschuß eines persistierenden Foramen ovale nach paradoxer Embolie

■ Projektleitung: Fischer, Dieter (Dr. med.); Förderung: Industriedrittmittel

Langzeitbeobachtung von Patienten mit persistierendem Foramen ovale nach paradoxer Embolie. Vergleich verschiedener Therapien

■ Projektleitung: Fischer, Dieter (Dr. med.); Förderung: Industriedrittmittel

Systemventrikuläre Funktion und Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten mit Transposition der großen Arterien nach Vorhofumkehroperation

■ Projektleitung: Röntgen, Phillip (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

ADRIA-Study: Vergleich der Effektivität von VDD und DDD-Zweikammerdefibrillatoren. Europäische randomisierte Multicenterstudie (Studienleitung: MHH)

■ Projektleitung: Niehaus, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

VERRARI-Studie: Verringert die Rate-Response das Auftreten von Kammerarrhythmien? (Studienleitung: MHH) Randomisierte Multicenterstudie im Cross-over Design zur Untersuchung der Arrhythmiehäufigkeit bei Patienten, die mit einem Rate-response-ICD versorgt wurden.

■ Projektleitung: Niehaus, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Unterschied zwischen einem mobilem und high-end Echokardiographiegerät zur Beurteilung einer schweren Aortenklappenstenose

■ Projektleitung: Schaefer, Arnd (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Langzeitverlauf nach intrakoronarer Knochenmarkzelltherapie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt

■ Projektleitung: Meyer, Gerd-P. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Langzeitbeobachtung von Patienten nach interventionellem Verschuß eines persistierenden Foramen ovale nach paradoxer Embolie

■ Projektleitung: Fischer, Dieter (Dr. med.); Förderung: Industriedrittmittel

Originalpublikationen

Boengler K, Buechert A, Heinen Y, Roeskes C, Hilfiker-Kleiner D, Heusch G, Schulz R. Cardio-protection by ischemic postconditioning is lost in aged and STAT3-deficient mice. *Circ.Res.* 2008;102(1):131-135

Cantre D, Schuett H, Hildebrandt A, Dold S, Mengler MD, Vollmar B, Eipel C. Nitric oxide reduces organ injury and enhances regeneration of reduced-size livers by increasing hepatic arterial flow. *Br.J.Surg.* 2008;95(6):785-792

Ciesek S, Kirchhoff T, Niehaus M, Manns MP, Greten TF. Verdacht auf neu aufgetretene hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie bei hepatozellularem Karzinom. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 2008;133(43):2209-2212

Divchev D, Grothusen C, Luchtefeld M, Thoenes M, Onono F, Koch R, Drexler H, Schieffer B. Impact of a combined treatment of angiotensin II type 1 receptor blockade and 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA-reductase inhibition on secretory phospholipase A2-type IIA and low density lipoprotein oxidation in patients with coronary artery disease. *Eur.Heart J.* 2008;29(16):1956-1965

Eggers KM, Kempf T, Allhoff T, Lindahl B, Wallentin L, Wollert KC. Growth-differentiation factor-15 for early risk stratification in patients with acute chest pain. *Eur.Heart J.* 2008;29(19):2327-2335

Fischer D, Fuchs M, Schaefer A, Schieffer B, Jategaonkar S, Hornig B, Drexler H, Meyer GP. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. Procedural and follow-up results after implantation of the Starflex occluder device with conjunctive intensified anticoagulation regimen. *J.Interv.Cardiol.* 2008;21(2):183-189

Forster O, Hilfiker-Kleiner D, Ansari AA, Sundstrom JB, Libhaber E, Tshani W, Becker A, Yip A, Klein G,

Sliwa K. Reversal of IFN-gamma, oxLDL and prolactin serum levels correlate with clinical improvement in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur.J.Heart Fail.* 2008;10(9):861-868

Gardiwal A, Yu H, Oswald H, Luesebrink U, Ludwig A, Pichlmaier AM, Drexler H, Klein G. Right ventricular pacing is an independent predictor for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation occurrence and heart failure events in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Europace* 2008;10(3):358-363

Ghodsizad A, Niehaus M, Kögler G, Martin U, Wernet P, Bara C, Khaladj N, Loos A, Makoui M, Thiele J, Mengel M, Karck M, Klein HM, Haverich A, Ruhparwar A. Transplanted human cord blood derived unrestricted somatic stem cells improve left-ventricular function and prevent left-ventricular dilation and scar formation after acute myocardial infarction. *Heart* 2009;95(1):27-35

Hilfiker-Kleiner D, Knöll R. Disease-modifying mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy: complexity from simplicity. *Circulation* 2008;117(14):1775-1777

Jahns BG, Stein W, Hilfiker-Kleiner D, Pieske B, Emons G. Peripartum cardiomyopathy - a new treatment option by inhibition of prolactin secretion. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2008;199(4):e5-6

Klein G, Oswald H, Gardiwal A, Lüsebrink U, Lissel C, Yu H, Drexler H. Efficacy of pulmonary vein isolation by cryoballoon ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2008;5(6):802-806

Komajda M, Hanon O, Hochadel M, Lopez Sendon JL, Follath F, Ponikowski P, Harjola VP, Drexler H, Dickstein K, Luigi Tavazzi H, Nieminen M. Contemporary management of octogenarians hospitalized

- for heart failure in Europe: Euro Heart Failure Survey II. *Eur.Heart J.* 2008
- Konstam MA, Poole-Wilson PA, Dickstein K, Drexler H, Justice SJ, Komajda M, Malbecq W, Martinez FA, Neaton JD, Riegger GA, Guptha S. Design of the heart failure endpoint evaluation of All-antagonist losartan (HEAAL) study in patients intolerant to ACE-inhibitor. *Eur.J.Heart Fail.* 2008;10(9):899-906
- Korf-Klingebiel M, Kempf T, Sauer T, Brinkmann E, Fischer P, Meyer GP, Ganser A, Drexler H, Wollert KC. Bone marrow cells are a rich source of growth factors and cytokines: implications for cell therapy trials after myocardial infarction. *Eur.Heart J.* 2008;29(23):2851-2858
- Kristensen SD, Baumgartner H, Casadei B, Drexler H, Eeckhout E, Filippatos G, Fox KA, Perk J, Pierard LA, Poldermans D, Schunkert H, Vardas PE, van der Wall EE, Fox K, Bax JJ. Highlights of the 2008 Scientific Sessions of the European Society of Cardiology Munich, Germany, August 30 to September 3, 2008. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2008;52(24):2032-2042
- Kümpers P, Erdbrügger U, Grossheim M, Meyer GP, Hiss M, Gwinner W, Haller H, Haubitz M. Endothelial microparticles as a diagnostic aid in Churg-Strauss vasculitis-induced cardiomyopathy. *Clin.Exp.Rheumatol.* 2008;26(3 Suppl 49):S86-9
- Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, Olschewski M, Konstantinides S, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 2008;177(9):1018-1025
- Lissel C, Hennigs S, Hoffmann-Castendiek B, Gardiwal A, Oswald H, Welte T, Klein G. Effect of restoring sinus rhythm on sleep apnea in patients with atrial fibrillation or flutter. *Am.J.Cardiol.* 2008;102(6):709-711
- Napp LC, Drexler H. What are the clinical effects of bone marrow cell therapy in patients with severe coronary artery disease? *Nat.Clin.Pract.Cardiovasc.Med.* 2008;5(7):362-363
- Nickel N, Kempf T, Tapken H, Tongers J, Laenger F, Lehmann U, Golpon H, Olsson K, Wilkins MR, Gibbs JS, Hoepfer MM, Wollert KC. Growth Differentiation Factor-15 in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 2008;178(5):534-541
- Pethig K, Hornig B, Bara C, Schieffer B, Haverich A, Sachse A. Eprosartan in the primary prevention of cardiac allograft vascular disease: a double-blind prospectively randomized study using intravascular ultrasound. *J.Int.Med.Res.* 2008;36(5):1022-1031
- Pichlmaier M, Bagaev E, Lichtenberg A, Teebken O, Klein G, Niehaus M, Haverich A. Four-chamber pacing in patients with poor ejection fraction but normal QRS durations undergoing open heart surgery. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 2008;31(2):184-191
- Pichlmaier M, Marwitz V, Kühn C, Niehaus M, Klein G, Bara C, Haverich A, Abraham WR. High prevalence of asymptomatic bacterial colonization of rhythm management devices. *Europace* 2008;10(9):1067-1072
- Reppe K, Tschernig T, Lührmann A, van Laak V, Grote K, Zemlin MV, Gutbier B, Müller HC, Kursar M, Schütte H, Rosseau S, Pabst R, Suttorp NW, Witzenzrath M. Immunostimulation with Macrophage-Activating Lipopeptide-2 Increased Survival in Murine Pneumonia. *Am.J.Respir.Cell Mol.Biol.* 2009;40(4):474-481

Salguero G, Akin E, Templin C, Kotlarz D, Doerries C, Landmesser U, Grote K, Schieffer B. Renovascular hypertension by two-kidney one-clip enhances endothelial progenitor cell mobilization in a p47phox-dependent manner. *J.Hypertens.* 2008;26(2):257-268

Swedberg K, Cleland J, Cowie MR, Nieminen M, Priori SG, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Alonso-Pulpon L, Camm J, Dickstein K, Drexler H, Filippatos G, Linde C, Lopez-Sendon J, Santini M, Zannad F. Successful treatment of heart failure with devices requires collaboration. *Eur.J.Heart Fail.* 2008;10(12):1229-1235

Templin C, Kotlarz D, Faulhaber J, Schnabel S, Grote K, Salguero G, Luchtefeld M, Hiller KH, Jakob P, Naim HY, Schieffer B, Hilfiker-Kleiner D, Landmesser U, Limbourg FP, Drexler H. Ex vivo expanded hematopoietic progenitor cells improve cardiac function after myocardial infarction: role of beta-catenin transduction and cell dose. *J.Mol.Cell. Cardiol.* 2008;45(3):394-403

Templin C, Kotlarz D, Rathinam C, Rudolph C, Schätzlein S, Ramireddy K, Rudolph KL, Schlegelberger B, Klein C, Drexler H. Establishment of immortalized multipotent hematopoietic progenitor cell lines by retroviral-mediated gene transfer of beta-catenin. *Exp.Hematol.* 2008;36(2):204-215

Tongers J, Knapp JM, Korf M, Kempf T, Limbourg A, Limbourg FP, Li Z, Fraccarollo D, Bauersachs J, Han X, Drexler H, Fiedler B, Wollert KC. Haeme oxygenase promotes progenitor cell mobilization, neovascularization, and functional recovery after critical hindlimb ischaemia in mice. *Cardiovasc.Res.* 2008;78(2):294-300

Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluzka M, Grupo de Trabalho para Pacing Cardiaco e Terapia de Ressincronizacao Car-

diaca da European Society of Cardiology, European Heart Rhythm Association, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Brignole M, Terradellas JB, Camm J, Castellano P, Cleland J, Farre J, Fromer M, Le Heuzey JY, Lip GY, Merino JL, Montenero AS, Ritter P, Schalij MJ, Stellbrink C. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Rev.Port.Cardiol.* 2008;27(5):639-687

Westhoff-Bleck M, Norozi K, Schoof S, Fuchs M, Tutarel O, Drexler H, Wessel A, Meyer GP. QRS duration in Fontan circulation in adults: A predictor of aerobic capacity. *Int.J.Cardiol.* 2009;132(3):375-381

Übersichtsarbeiten

Boengler K, Hilfiker-Kleiner D, Drexler H, Heusch G, Schulz R. The myocardial JAK/STAT pathway: from protection to failure. *Pharmacol.Ther.* 2008;120(2):172-185

Divchev D, Schieffer B. The secretory phospholipase A2 group IIA: a missing link between inflammation, activated renin-angiotensin system, and atherogenesis? *Vasc.Health.Risk Manag.* 2008;4(3):597-604

Fischer P, Hilfiker-Kleiner D. Role of gp130-mediated signalling pathways in the heart and its impact on potential therapeutic aspects. *Br.J.Pharmacol.* 2008;153 Suppl 1:S414-27

Klein G, Gardiwal A, Oswald H. Catheter-based cryoablation of atrial fibrillation: state of the art. *Minerva Cardioangiol.* 2008;56(6):623-633

Schütt H, Luchtefeld M, Drexler H, Schieffer B. Atherosklerose als chronischer Entzündungsprozess – Neue Paradigmen für die Entstehung einer Volks-

krankheit. Lebendige Wissenschaft 2008;128-138

Sliwa K, Tibazarwa K, Hilfiker-Kleiner D. Management of peripartum cardiomyopathy. *Curr.Heart Fail.Rep.* 2008;5(4):238-244

Westhoff-Bleck M, Hilfiker-Kleiner D, Günter HH, Schieffer E, Drexler H. Management kardiovaskulärer Erkrankungen während der Schwangerschaft: Vitien, Myokardinfarkt und Schwangerschaftskardiomyopathie. *Internist (Berl)* 2008;49(7):805-810

Wollert KC. Cell therapy for acute myocardial infarction. *Curr.Opin.Pharmacol.* 2008;8(2):202-210

Buchbeiträge, Monografien

Wollert KC, Drexler H. Regenerative therapy for the failing heart (Update). In:Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. [Hrsg.]:Harrison's Principles of Internal Medicine.-17. ed.-New York:McGraw-Hill, 2008.

Abstracts

2008 wurden 38 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bley, Sylvia Corinna (Dr. med.): Einfluss von Angiotensin II auf Matrix Metalloproteinasen.

Eden, Matthias (Dr. med.): Growth Differentiation Factor 15, ein neuartiges Zytokin der TGF beta Familie, schützt Kardiomyozyten vor Ischämie-Reperfusionen-assoziiertem Zellschaden in vitro und in vivo.

Jagielska, Joanna (Dr. rer. nat.PhD): Functional role of TNF-receptor associated factors (TRAF) for proinflammatory processes in vascular cells. (im MD/PhD Programm „Molecular Medicine“).

König, Danny (Dr. med.): Antihypertrophe Wirkung der Hämoxygenase-1 (HO-1) im Kardiomyozyten.

Ortmann, Anna (Dr. med.): Critical role for p47phox in renin-angiotensin system activation and blood pressure regulation.

Peter, Timo (Dr. med.): Growth-Differentiation Factor-15: ein neuer Biomarker beim akuten Koronarsyndrom und bei Herzinsuffizienz.

Sagebiel, Christian (Dr. med.): Hemmung der gp130-abhängigen Signalkaskade der Inflammationsreaktion reduziert Atherosklerose im Mausmodell.

Schmittkamp, Christian (Dr. med.): Einfluss von IL-6 auf Plaque-Entwicklung und Morphologie in experimenteller Atherosklerose.

Diplome

Bultmann, Insa (Dipl.-Biol): Welche Rolle spielt der kardioprotektive AKT Signalweg und die NADPH Oxidase bei der Postpartum Kardiomyopathie in Mäusen mit einer herzspezifischen Deletion von STAT3?

Wissenschaftspreise

Schieffer, Bernhard (Prof. Dr. med.): Rudolf-Schoen-Preis der TUI-Stiftung.

Fischer, Philipp (Dr. med.): Rudi Busse-Young investigator Award für Experimentelle Kardiologie (mit S. Erschow, H. Drexler, D. Hilfiker-Kleiner), 3. Preis, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Jahrestagung in Mannheim.

Grote, Karsten (Dr. rer. nat.): Ernst Eickhoff Preis.

Haghikia, Arash (Dr. med.): Akademischer Promotionspreis für die beste medizinische Doktorarbeit der Ruhr-Universität Bochum.

Stapel, Britta (Dipl.Biol): Posterpreis (2. Platz) Dreiländertreffen Herzinsuffizienz in Basel (Schweiz).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Drexler, Helmut (Prof. Dr. med.): Beiratsmitglied des „Interdisziplinären Zentrums für klinische Forschung“ im Rahmen des Programms der Bundesregierung „Gesundheitsforschung: Forschung für den Menschen, Zentrum für Molekulare Medizin der Universität zu Köln (ZMMK), Mitglied im DFG-Senatsausschuß für klinische Forschung, Mitglied des wissenschaftlichen Beirates des kardiovaskulären Forschungszentrums der Medizinischen Fakultät der Charité, Past-Chairman European Working Group on Heart Failure, Co-Chairman der Internationalen Vascular Biology Working Group. Mitglied des wissenschaftlich-technischen Beirats des BCRT Berlin (scientific and technical advisory board = SAB) Editorial Board: *Circulation*, *Journal of the American College of Cardiology*, *European Heart Journal*, *European Journal of Heart Failure*, *Basic Research Cardiology*, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, *Zeitschrift für Kardiologie*, *Circulation Research Advisory Board: Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, Fachgutachter für *New England Journal of Medicine*, *The Lancet*, *Circulation*, *Circulation Research*, *Journal of Clinical Investigation*, *Science*, JACC Reference Reviewer für INSERM, Wellcome Trust, MRC-UK, NIH, NHLBI, Australian Research Program, Schweizer Nationalfond.

Bavendiek, Udo (Dr. med.): Fachgutachter für *European Heart Journal*.

Fischer, Dieter (Dr. med.): Fachgutachter für *Journal of Interventional Cardiology*.

Grote, Karsten (Dr. rer. nat.): Fachgutachter für: *Hypertension*, *Cardiovascular Research*, *Pharmacological Research*, *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, *European Journal of Pathology and BBA – General Subjects*.

Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr., PhD): Editorial Board of *Basic Research of Cardiology*. Fachgutachterin für: *Journal of Clinical Investigation*, *Car-*

diovascular Research, *Basic Research in Cardiology and Circulation*. Nucleus member and secretary in Vice chair of the ESC working group 4 (Myocardial Function). Nucleus member of the hfa working group on peripartum cardiomyopathy, Member of the hfa working group on translational research.

Klein, Gunnar (PD Dr. med.): Fachgutachter für *Heart Rhythm*.

Limbourg, Florian-P. (PD Dr. med.): Fachgutachter für *Circulation*, *Circ. Research*, *J Vasc Res*.

Meyer, Gerd-P. (Prof. Dr. med.): *European Journal of Clinical Investigation*, *Journal of the American Society of Echocardiography*, *VASA*, *European Heart Journal*, *European Journal of Heart Failure*.

Niehaus, Michael (Prof. Dr. med.): Fachgutachter für: *Circulation*, *Journal of Pacing and Clinical Electrophysiology*, *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*, *Europace*.

Schieffer, Bernhard (Prof. Dr. med.): Fachgutachter für: *Circulation*, *Circulation Research*, *Journal of Clinical Investigation*, *Journal of Cardiovascular Research*, *European Heart Journal*, *Basic Research Cardiology*, *Biochemical Journal*, *J Medical Chemistry*, *Diabetes and Clinical Nephrology*. Fachgutachter für *National Institute of Health und National Science Foundation*, *Wellcome Trust (UK)*.

Wollert, Kaci-C. (Prof. Dr. med.): Leitung der Klinischen Forschergruppe 136 (Regeneration und Adaptation im kardiovaskulären System: Molekulare Signalwege und Mechanismen); Editorial Board Member beim *European Heart Journal*; Fachgutachter u.a. für: *Circulation*, *Circulation Research*, *Cardiovascular Research*, *European Heart Journal*, *Journal of Clinical Investigation*, *Journal of the American College of Cardiology*, *Lancet*, *Science*. *Deutsche Forschungsgemeinschaft*, *The Netherlands Organisation for Health Research and Development*, *Telethon Fondazione (Italien)*, *The Wellcome Trust (U.K.)*.

Klinik für Immunologie und Rheumatologie

■ Direktor: Prof. Dr. Reinhold Ernst Schmidt

Tel.: 0511 / 532-6656 • E-Mail: immunologie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/kir.html

Forschungsprofil

Die Klinik hat zwei Schwerpunkte, zum einen Immundefekte und Infektionskrankheiten, zum anderen die rheumatischen Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, Vaskulitiden, Spondyloarthritiden und natürlich andere seltene rheumatische Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen. Unsere Klinik ist auch entscheidend beteiligt am Kompetenznetz für Rheumatologie und an der Leitung des Kompetenznetzes HIV/AIDS. Sie leitet das Kompetenzzentrum Infektiologie an der MHH, dessen Zertifizierung durch die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie erfolgte. Im Bereich der Weiterentwicklung der antiretroviralen Therapie führt die Klinik zahlreiche Studien durch. Die Klinik hat sich immer als ein Modell für klinische Forschung verstanden und ist daher sowohl im Grundlagenbereich der Immunologie, im translationalen Sektor als auch klinisch wissenschaftlich tätig. Sie hat das Forschungsprofil der MHH mitbestimmt und fügt sich auch ganz in die Schwerpunkte ein. Der erste Schwerpunkt liegt auf der Innate Immunity, in der wir die Rolle von natürlichen Killer-Zellen bei Virusinfektionen und der Regulation von autoreaktiven Immunantworten und auch bei der Knochenmarktransplantation untersuchen. Hier leistet die Klinik wesentliche Beiträge im SFB 587 und auch im SFB 738. Einen zweiten Schwerpunkt im Bereich „Innate Immunity“ stellt die Untersuchung der γ -Rezeptoren und C5a im Entzündungsprozeß dar. Die Rolle von γ Fc dendritischen Zellen und der Antigenpräsentation in der Immunantwort gegen Viren wird ebenfalls in der Klinik intensiv bearbeitet.

Die Klinik hat eine lange Tradition in der Erforschung der Pathogenese und von Risikogenen von Kollagenosen, insbesondere des systemischen Lupus erythematodes. Im Rahmen des Kompetenznetzwerkes Rheuma konnten wir neue Risikofaktoren beschreiben und auch alpha-Fodrin-Antikörper als innovatives spezifisches diagnostisches Werkzeug für das Sjögren-Syndrom charakterisieren. An neuen Forschungsgebieten sind die Bearbeitung der Pathogenese und Genomtypisierung von Patienten und Familien mit ankylosierender Spondylitis und die Erforschung von Risikogenen für rheumatoide Arthritis hinzugekommen. Des Weiteren werden zahlreiche Studien zur Weiterentwicklung insbesondere der Biologikatherapie bei der rheumatoiden Arthritis und Autoimmunopathien durchgeführt. Eine besondere Rolle spielen auch gesundheitsökonomische Untersuchungen bei der Behandlung der von uns betreuten Erkrankungen.

Primäre und sekundäre Immundefekte spielen an der MHH eine große Rolle. Bei uns werden hervorragende Leistungen in der Erforschung auch der HIV-Pathogenese, der Durchführung von klinischen Therapiestudien und schließlich in der Aufklärung von therapiebedingten Nebenwirkungen erbracht. Letztere Beiträge finden weltweite Beachtung. Darüberhinaus sind wir die einzige Institution, die in Deutschland wissenschaftlich fundierte Daten zur Kosten-Nutzen-Analyse im Bereich der HIV-Infektion vorgelegt hat.

Im vergangenen Jahr hat die Klinik die Forschergruppe „Experimentelle und klinische Peptidchemie“ unter der Leitung von Prof. Forssmann integriert. Diese bearbeitet Projekte zur Charakterisierung neuer therapeutischer Wirkstoffkandidaten auf der Basis von Proteinen und Peptiden mit den Indikationsgebieten Infektionserkrankungen und Entzündung. Unter anderem wurde in dieser Gruppe VIR576 entdeckt, welches im gleichen Jahr in unserer Klinik auch noch in eine Phase I/II-Studie einging.

Im Bereich anderer Immundefekte im Erwachsenenbereich sind wir in Deutschland ein führendes Jeffrey Modell-Zentrum für Diagnostik von Immundefekten und haben intensive Kooperationen mit der European Society für Immundefekte (ESID).

Die Klinik war entscheidend beteiligt an der Einwerbung der Hannover Biomedical Research School (HBRS) im Rahmen der Exzellenzinitiative und ist beteiligt an der Juniorforschungsgruppe „Toleranz“ im Rahmen des Exzellenzclusters REBIRTH.

Forschungsprojekte

Immunstimulatorische Oligonukleotide verhindern die allergische Reaktion in der Lunge durch die Beeinträchtigung der Migration pulmonaler dendritischer Zellen

Das allergische Asthma ist durch wiederholte Episoden vermehrter Atemwegsentszündung, gesteigerter Schleimproduktion und Bronchokonstriktion charakterisiert. Für die ansteigende Prävalenz von allergischen Erkrankungen werden unter anderem Umweltfaktoren verantwortlich gemacht. Die sogenannte „Hygienehypothese“ postuliert, dass der vermehrte Einsatz von Impfungen und Antibiotika, sowie der allgemein verbesserte Gesundheitszustand eine regelmäßige Stimulation des Immunsystems durch mikrobielle Infektionen verhindert. Dies hat zur Folge, dass Umweltallergene häufiger zu einer Th2-Immunantwort führen und dadurch die Entwicklung eines allergischen Asthmas begünstigt wird.

Immunstimulatorische DNA-Sequenzen können über Toll-like Rezeptoren die Entwicklung von Th1-Immunantworten fördern, die einer Asthmaentwicklung entgegenwirken. So wurde z.B. in Tierexperimenten gezeigt, dass die Gabe von CpG-haltigen immunstimulatorischen DNA-Sequenzen (CpG) vor der Allergenexposition in sensibilisierten Mäusen die Entstehung der allergischen Entzündung der Luftwege verhindern kann. Dieser Effekt wurde von Forschern auf verschiedene Ursachen zurückgeführt. So wurde vermutet, dass vorwiegend Zytokine wie TNF- α , IL-2 und IFN γ und IFN β induziert werden, die alle eine Th1-Immunreaktion fördern. Andere Autoren argumentieren, dass CpG selektiv die Antigenpräsentation zu Th2-Helferzellen reduzieren kann, ohne jedoch Einfluss auf die Th1-Antwort zu haben. Außerdem könne CpG im Rahmen der allergischen Reaktion die Freisetzung von Th2-Zytokinen, speziell IL-4, aus basophilen Granulozyten und Mastzellen der Lunge reduzieren.

Wir gingen von der Hypothese aus, dass die Gabe von CpG in die Lunge zu einer Aktivierung der dendritischen Zellen und anschließenden Reduktion der Antigenpräsentation und T-Zellstimulation führen würde. Dies hätte zur Folge, dass allergenspezifische T-Zellen nicht mehr aktiviert würden und dieser Effekt könnte das verringerte Asthma in CpG-behandelten Tieren erklären. Im klassischen OVA-Sensibilisierungsmodell der Maus zeigte sich in der Tat, dass die Gabe von CpG in sensibilisierten Mäusen zu einer deutlichen Erniedrigung der Gesamtzellzahlen und der eosinophilen Granulozyten in

der bronchoalveolären Lavage (BAL) führte. Ebenso war die histologisch nachgewiesene Infiltration um die Luftwege und Gefäße in den Lungen bei CpG-behandelten Tieren deutlich erniedrigt. Die phänotypische Untersuchung der dendritischen Zellen aus dem Lungengewebe bzw. den lungendrainierenden Lymphknoten ergab eine deutlich vermehrte Expression der MHC-Klasse II-, CD80- und CD86-Moleküle als Ausdruck der Aktivierung der dendritischen Zellen durch CpG. Dieser Effekt war spezifisch und in anderen Lymphknoten nicht nachweisbar.

Um den spezifischen Effekt auf die Antigenpräsentation im lungendrainierenden Lymphknoten zu untersuchen, wurden Tieren antigenspezifische CFSE-markierte CD4+ oder CD8+ T-Lymphozyten aus transgenen Tieren transferiert. Mit dem Fluoreszenzfarbstoff CFSE lässt sich die Proliferation der T-Zellen in der FACS-Analyse nachweisen. Gleichzeitig erhielten die Tiere intranasal CpG oder eine Kontrollbehandlung. Am nächsten Tag wurden die Tiere intranasal mit Ovalbumin behandelt und nach weiteren 60 Stunden die Proliferation der antigenspezifischen T-Lymphozyten in den drainierenden Lymphknoten untersucht. Hier zeigte sich eine hochsignifikante Reduktion der spezifischen Proliferation sowohl von CD4+ als auch von CD8+ T-Lymphozyten, vereinbar mit einer Reduktion der Antigenpräsentation nach Stimulation der dendritischen Zellen [Abbildung 1].

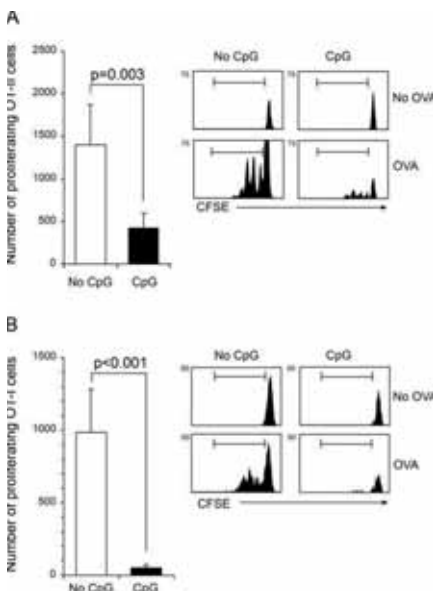


Abb. 1: Die Proliferation von naiven T-Zellen in mediastinalen Lymphknoten ist nach der intranasalen Gabe von CpG reduziert. (A) $2\text{-}3 \times 10^6$ CFSE-markierte OT-II oder OT-I Zellen (B) wurden in C57BL/6 Mäuse injiziert. Jeweils zwei Stunden und 24 Stunden später inhalierten die Mäuse 1% Ovalbumin. Sechzig Stunden nach der ersten Allergenprovokation wurden die markierten T-Zellen aus den Lymphknoten gewonnen und analysiert. Die Mäuse hatten vor der ersten Allergenprovokation entweder 20 nmmol CpG (schwarze Balken) oder eine Kontrollsubstanz (weiße Balken) erhalten. Dargestellt ist die Gesamtzahl der proliferierenden T-Lymphozyten (+Standardfehler) aus vier (OT-II) oder zwei (OT-I) unabhängigen Experimenten mit mindestens drei Mäusen pro Gruppe. Die Histogramme zeigen repräsentative Proliferationsergebnisse.

Um den Einfluss der Antigenpräsentation auf die T-Zellstimulation und damit auf die nachfolgenden Effekte der allergischen Asthmareaktion in der Lunge besser zu verdeutlichen, modifizierten wir allergenspezifische T-Helferzellen *in vitro* mittels Antigen- und Zytokinbeigabe in Richtung einer Th2-Reaktionsantwort. Nach vier Tagen Kultur wurden diese Zellen aufgereinigt, in unbehandelte Empfängertiere transferiert, diese Tiere dann mit CpG oder Kontrollmedium behandelt und anschließend per inhalativer Antigenexposition behandelt. Auch in diesem Modell zeigte sich, dass CpG zu einer deutlichen Verminderung der Inflammation sowohl in der BAL als auch in der Histologie führte.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass der Einfluss von CpG auf die Antigenpräsentation im lungen-drainierenden Lymphknoten und wahrscheinlich auch im Lungengewebe, einen relevanten Einfluss auf die Entwicklung der peribronchialen Inflammation im Rahmen des allergischen Asthmas hat.

Zur spezifischen Quantifizierung der Antigenpräsentation durch dendritische Zellen im drainierenden Lymphknoten, wurden unbehandelten und CpG-vorbehandelten Mäusen nach Allergenexposition die lungen-drainierenden Lymphknoten entnommen und mittels Zellsortierung die dendritischen Zellen aus den Lymphknoten aufgereinigt. In Zellkulturen wurden diesen dendritischen Zellen jeweils die ovalbuminspezifischen CD4+ oder CD8+ T-Zellen zugegeben und das Proliferationsverhalten dieser T-Zellen 60 Stunden später in der FACS-Analyse bestimmt [Abbildung 2].

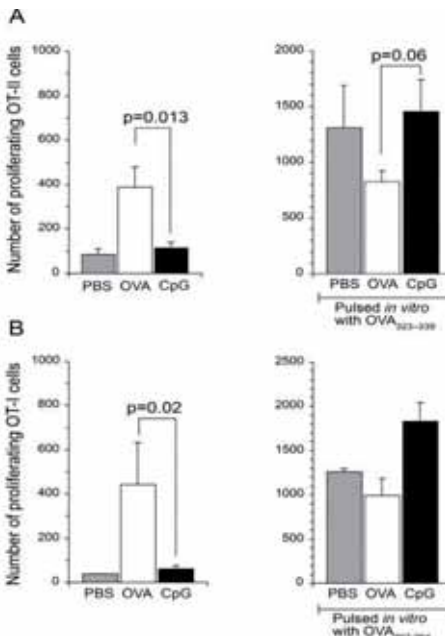


Abb. 2: Die Antigenpräsentation von dendritischen Zellen in mediastinalen Lymphknoten ist nach CpG-Gabe reduziert. C57BL/6 erhielten intranasal 25 µg Ovalbumin (OVA) or PBS, nachdem sie am Tag zuvor CpG oder eine Kontrollsubstanz erhalten hatten. Vierundzwanzig Stunden nach der Ovalbumingabe wurden 1×10^4 dendritische Zellen aus dem mediastinalen Lymphknoten isoliert und zur Stimulation von OT-II Zellen (A, links) oder OT-I Zellen (B, links) eingesetzt. Dendritische Zellen der entsprechenden Gruppen wurden mit MHC-Klasse II Peptid (OVA329-332) oder MHC-Klasse I Peptid (OVA257-264) und zur T-Zellstimulation eingesetzt (rechts).

Vereinbar mit den Ergebnissen der vorherigen Versuche zeigte sich hier, dass nur die nicht vorbehandelten, aber ovalbuminexponierten Tiere zu einer deutlichen Proliferation beider T-Zellpopulationen führte, wohingegen die Proliferation aus den CpG-behandelten Tieren auf einem Niveau vergleichbar zu nicht antigenexponierten Tieren war. Kontrolluntersuchungen mit der Gabe von Peptid zu den jeweiligen DC-Populationen bestätigte, dass alle untersuchten DC-Populationen grundsätzlich zur T-Zellaktivierung in der Lage waren; die jeweils CpG-vorbehandelten DCs zeigten sogar eine deutliche Antigenpräsentation des Peptids, wie es auch aufgrund den phänotypischen Aktivierungszustandes zu erwarten war.

Neben einer reduzierten Antigenpräsentation von nachfolgend appliziertem Antigen nach CpG-Gabe ließen sich die bisherigen Ergebnisse jedoch auch durch eine verminderte Wanderung von dendritischen Zellen aus dem peripheren Lungengewebe in den drainierenden Lymphknoten erklären. Um dieses Phänomen zu untersuchen, applizierten wir unbehandelten oder CpG-behandelten Tie-

ren intranasal den fluoreszierenden Farbstoff CFSE, um die dendritischen Zellen im Lungengewebe anzufärben. Migratorische dendritische Zellen wandern nach dieser Markierung als fluoreszierende Zellen im drainierenden Lymphknoten und sind dort einige Stunden später in der FACS-Analyse nachweisbar. Diese Versuche deuteten darauf hin, dass CpG zu einer deutlichen Reduktion der Migration von gewebsständigen dendritischen Zellen aus der Lunge in den drainierenden Lymphknoten führt. Wurde in Kontrolluntersuchungen CpG zusammen mit dem Farbstoff gegeben, zeigte sich keine Beeinträchtigung der DC-Migration; offenbar war also der durch CpG induzierte Effekt erst nach einigen Stunden wirksam. Auch durch die Gabe von fluoreszierenden Latexpartikeln anstelle des löslichen Farbstoffes, die von gewebsständigen dendritischen Zellen aufgenommen und dann durch die konstitutive Migration über die lymphatischen Wege in den Lymphknoten transportiert werden, zeigte sich, dass CpG zu einer deutlichen Verminderung des Transports von Latexpartikeln in den Lymphknoten führt. Dieser Transport von fluoreszierenden Mikropartikeln konnte durch die intranasale Installation von dendritischen Zellen, die aus dem Knochenmark gewonnen und *in vitro* differenziert wurden, wieder rekonstituiert werden. Ebenso stellte in CpG-vorbehandelten Tieren die intranasale Applikation von Knochenmark-DCs eine effiziente Antigenpräsentation und –stimulation von CD4+ T-Lymphozyten im lungendrainierenden Lymphknoten wieder her [Abbildung 3].

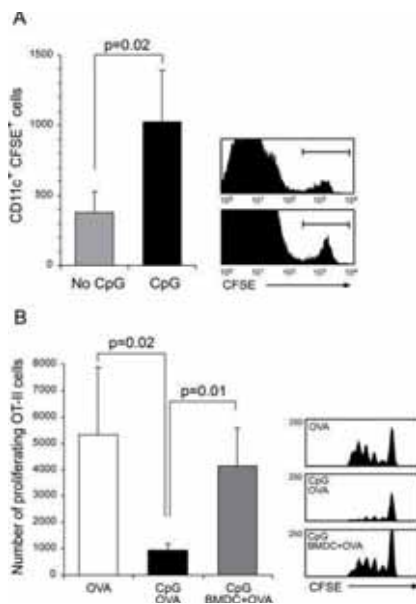


ABB. 3: Die beeinträchtigte DC-Migration und T-Zellproliferation nach CpG-Gabe kann durch Knochenmark-DCs rekonstituiert werden. (A) Unbehandelte (grauer Balken) oder CpG-behandelte Tiere (schwarzer Balken) erhielten intranasal CFSE-markierte Knochenmark-DC (1-4 × 10⁴). Am nächsten Tag wurden die CFSE+ Knochenmark-DCs aus den mediastinalen Lymphknoten analysiert. B, Die Versuchsgruppen erhielten 20 nmol CpG intranasal (schwarze und graue Balken) oder eine Kontrollbehandlung (weißer Balken). Am nächsten Tag wurden den Tieren 2-3 × 10⁶ CFSE-markierte OT-II Zellen injiziert und die Tiere inhalativ mit Ovalbumin behandelt (schwarzer Balken) oder erhielten 2-3 × 10⁵ Knochenmark-DCs vor der Ovalbumininhalation (grauer Balken). Nach 60 Stunden erfolgte die Messung der Proliferation der transferierten OT-II Zellen in den mediastinalen Lymphknoten. Die Histogramme zeigen repräsentative Proliferationsergebnisse einzelner Tiere.

Diese Ergebnisse belegen vor allem, dass die Gabe von CpG nicht zu sekundären Effekten führt, die eine prinzipielle T-Zellproliferation im lungendrainierenden Lymphknoten unmöglich macht.

Um schließlich den Einfluss von CpG auf die Antigenpräsentation von peripheren Lungen-DCs zu untersuchen, wurden diese Zellen aus CpG-vorbehandelten und Kontrolltieren, die inhalativ mit Ovalbumin behandelt wurden, aufgereinigt und zur Stimulation von CD4+ T-Lymphozyten in der Zellkultur eingesetzt. CpG hatte in diesen Versuchen nur einen geringen Einfluss auf die vergleichsweise

schwache konstitutive Kapazität der Lungen-DC zur Induktion einer T-Zellproliferation. Die Beladung der dendritischen Zellen mit Peptid führte bei CpG-vorbehandelte Lungen-DCs entsprechend ihrem aktivierten Phänotyp zu einer signifikant höheren T-Zellproliferation, als bei unbehandelten Kontroll-DC. Diese Beobachtungen sind ein deutlicher Beleg dafür, dass CpG nach intranasaler Applikation vor allem durch die Reduktion der Migration von pulmonalen DCs, und weniger durch Herabregulation der Antigenpräsentation, zu einer Verminderung der asthmatischen Inflammation in der Lunge beitragen. Ursächlich spielen hierbei vielleicht erniedrigte Spiegel der Chemokine CCL19 und CCL21 in den lungendrainierenden Lymphknoten nach CpG-Gabe eine Rolle.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse einen neuen Mechanismus, wie immunstimulatorische DNA-Moleküle über Toll-like Rezeptoren zu einer akuten Beeinflussung der Immunreaktion im Rahmen des allergischen Asthmas führen können. Diese Untersuchungen sind für die Entwicklung neuer therapeutischer Konzepte in der Behandlung des allergischen Asthmas relevant, dienen aber auch dem besseren Verständnis der Modulation nachfolgender Immunreaktionen nach z.B. viralen Infektionen in der Lunge, die über Toll-like Rezeptoren erkannt werden.

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG; SFB 587, TP B5

Weitere Forschungsprojekte

EU-Projekt „EUROAS Genomic Bank“ (QLRI-CT-2002-02276): Erforschung von Pathogenese und Genotypisierung von Pateinten und Familien mit AS

■ Projektleitung: Rihl, Markus (Dr. med.); Förderung: EU

Schwerpunktprogramm SPP1110: Angeborene Immunität: Human NK cell regulation at the interface of innate and acquired immunity

■ Projektleitung: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Förderung: DFG

SFB 738: Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate: NK-Zellen als regulatorische Effektorzellen bei der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen

■ Projektleitung: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Förderung: DFG

IFB-Tx Projekt 30: Occurrence and clinical relevance of alloantibody formation tp allomorphic NK cell receptors in transplant patients

■ Projektleitung: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie; Institut für Transfusionsmedizin; Förderung: BMBF

Projekt IND 06/020: Die Rolle des angeborenen Immunsystems bei der HIV-Infektion mit spezieller Berücksichtigung von NK-Zellen und plasmacytoiden dendritischen Zellen

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Internationale Zusammenarbeit in Bildung und Forschung mit Indien; Förderung: BMBF

Niedersächsisch-Israelische Gemeinschaftsvorhaben

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: Land Niedersachsen

Verbundprojekt Multiple Sklerose

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Kompetenznetz HIV/AIDS: Sustained systemic immune activation in immunological nonresponders after start of antiretroviral therapy

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Tetherin and vpu: Molecular studies and clinical relevance of a new potential therapeutic target in HIV-infection

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr. med.), Virologie; Förderung: German AIDS-Foundation

Forscherguppe „Tolerance“ im Exzellenzcluster „REBIRTH - From regenerative biology to reconstructive therapy“

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Jaeckel, Elmar (Dr. med.) Gastro-/Hepato-/Endokrinologie; Guzman, Carlos (Prof. Dr. med.) Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.) Transfusionsmedizin; Förderung: BMBF

Graduiertenkolleg GRK 1441 „Allergic response in lung and skin“: Antigenic targeting of dendritic cell subsets for tolerance induction to inhaled antigens

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

SFB 587 „Immune reactions of the lungs in infection and allergy“: Dendritic cells of the lung as regulators of the immunological balance in allergy and infection

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Tschernig, Thomas (Prof. Dr. med.), Funkt./Angew. Anatomie; Förderung: DFG

IG-SCID-TwinPro02: Hepatitis C virus-human immunodeficiency virus coinfection: immune mechanisms, viral interactions and pathogenesis

■ Projektleitung: Meyer-Olson, Dirk (Dr. med.); Reinhold E. Schmidt (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF/Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Health technology assessment: Etanercept bei Patienten mit rheumatoider Arthritis - Vergleich der klinischen Effektivität, Sicherheit und Koseneffektivität mit therapeutischen Alternativen unter Berücksichtigung von Versorgungsaspekten und spezifischer Charakteristika der Therapie

■ Projektleitung: Merkesdal, Sonja (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Fa. Graf Schulenburg, Greiner & Partner)

Change of TNF-blocking drugs in rheumatoid arthritis treatment: From monoclonal antibodies to fusion protein or alternative monoclonal antibodies. The impact of mode of action on effectiveness

■ Projektleitung: Merkesdal, Sonja (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Fa. Wyeth Pharma AG)

Funktionelle Charakterisierung des Wechselspiels zwischen Komplement und Fc-Rezeptoren bei der immunbedingten Anämie

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

SFB 587: Die Bedeutung der C5aR Signalübertragung auf Alveolarmakrophagen für die Steuerung von Entzündungsprozessen der Lunge

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Testung von niedermolekularen C5aR Antagonisten in Maus-Modellsystemen

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Dompe pha.r.ma; Förderung: Wirtschaft (Dompe pha.r.ma)

SFB 587: Molekulare Analyse der C5a-regulierten Genexpression funktionell unterschiedlicher Fc-Rezeptoren, FcγRIIB und FcγRIII

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

GRK 705-2: Funktionelle Analyse des FcγRIV Rezeptors bei Entzündung und Autoimmunität

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

SFB 587 und GRK 705-2: Phänotypische Charakterisierung von G-Protein, PI3-Kinase und LAT Adaptor-defizienten Mausmutanten by TyplI und TyplII Hypersensitivitätsreaktionen

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Molekulare Analyse von Kalziumsensorischen Signalmolekülen in der Aktivierung von Fc-Rezeptoren und der Entwicklung von autoimmunen Krankheitsprozessen

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Nieswandt, Bernhard (Prof. Dr. med.), Würzburg; Förderung: DFG

Novel peptide modulators of viral infection

■ Projektleitung: Forssmann, Wolfgang (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Virologie der MHH; Virologie Universität Ulm; VIRO PharmaCeuticals hannover; CIB, Madrid; Förderung: VW-Vorab ZN2110

Inaktivierung von Chemokinrezeptoren inflammatorischer Zellen mittels molekularem Modelling von Chemokin-Peptiden als neue Strategie der Interaktion beim allergischen Asthma

■ Projektleitung: Forssmann, Wolfgang (Prof. Dr. Dr.); Förderung: DFG

An open, single-center phase I/II dose-escalation study to investigate safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of VIR-576

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (VIRO Pharmaceuticals)

Etravirine Compassionate Use (formal Phase III) Studie

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Tibotec)

Darunavir Compassionate Use (formal Phase III) Studie

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Tibotec)

ASSERT-Studie, CNA109586, Phase III

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (GlaxoSmithKline)

Corsar-Study: Gesundheitsökonomie Studie

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Tibotec)

Originalpublikationen

Abelson AK, Delgado-Vega AM, Kozyrev SV, Sanchez E, Velazquez-Cruz R, Eriksson N, Wojcik J, Linga Reddy P, Lima G, D'Alfonso S, Migliaresi S, Baca V, Orozco L, Witte T, Ortego-Centeno N, Abderrahim H, Pons-Estel BA, Gutierrez C, Suarez A, Gonzalez-Escribano MF, Martin J, Alarcon-Riquelme ME. STAT4 Associates with SLE through two independent effects that correlate with gene expression and act additively with IRF5 to increase risk. *Ann.Rheum.Dis.* 2008;DOI: 10.1136/ard.2008.097642

Ahrenstorf G, Burkhardt O, Witte T, Stoll M, Schmidt RE. Chikungunya-Fieber und Gelenkschmerzen nach Tropenaufenthalt. *Dtsch.Med. Wochenschr.* 2008;133(9):406-408

Bedoui S, Kromer A, Gebhardt T, Jacobs R, Raber K, Dimitrijevic M, Heine J, von Hörsten S. Neuropeptide Y receptor-specifically modulates human neutrophil function. *J.Neuroimmunol.* 2008;195(1-2):88-95

Bernateck M, Karst M, Merkesdal S, Fischer MJ, Gutenbrunner C. Sustained effects of comprehensive inpatient rehabilitative treatment and sleeping neck support in patients with chronic cervicobrachialgia: a prospective and randomized clinical trial. *Int.J.Rehabil.Res.* 2008;31(4):342-346

Bierwirth J, Ulbricht KU, Schmidt RE, Witte T. Association of common variable immunodeficiency with vitamin B6 deficiency. *Eur.J.Clin.Nutr.* 2008;62(3):332-335

- Burkhardt O, Hafer C, Langhoff A, Kaever V, Kumar V, Welte T, Haller H, Fliser D, Kielstein JT. Pharmacokinetics of ertapenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing extended daily dialysis. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2009;24(1):267-271
- Delgado-Vega AM, Abelson AK, Sanchez E, Witte T, D'Alfonso S, Galeazzi M, Jimenez-Alonso J, Pons-Estel BA, Martin J, Alarcon-Riquelme ME. Replication of the TNFSF4 (OX40L) promoter region association with systemic lupus erythematosus. *Genes Immun.* 2008;DOI: 10.1038/gene.2008.95
- Fernandez IS, Ständker L, Magert HJ, Forssmann WG, Gimenez-Gallego G, Romero A. Crystal structure of human epidermal kallikrein 7 (hK7) synthesized directly in its native state in *E. coli*: insights into the atomic basis of its inhibition by LEKTI domain 6 (LD6). *J.Mol.Biol.* 2008;377(5):1488-1497
- Forssmann U, Stoetzer C, Stephan M, Kruschinski C, Skripuletz T, Schade J, Schmiedl A, Pabst R, Wagner L, Hoffmann T, Kehlen A, Escher SE, Forssmann WG, Elsner J, von Hörsten S. Inhibition of CD26/dipeptidyl peptidase IV enhances CCL11/eotaxin-mediated recruitment of eosinophils in vivo. *J.Immunol.* 2008;181(2):1120-1127
- Girschick HJ, Guilherme L, Inman RD, Latsch K, Rühl M, Sherer Y, Shoenfeld Y, Zeidler H, Arienti S, Doria A. Bacterial triggers and autoimmune rheumatic diseases. *Clin.Exp.Rheumatol.* 2008;26(1 Suppl 48):S12-7
- Gupta S, Erdmann G, Schulz-Maronde S, Escher SE, Richter R, Forssmann WG, Elsner J, Forssmann U. n-Nonanoyl-CCL14 (NNY-CCL14), a novel inhibitor of allergic airway inflammation is a partial agonist of human CCR2. *Allergy* 2008;63(10):1317-1323
- Gupta S, Fuchs B, Schulz-Maronde S, Heitland A, Escher SE, Mack M, Tillmann HC, Braun A, Forssmann WG, Elsner J, Forssmann U. Intravascular inactivation of CCR5 by n-Nonanoyl-CC chemokine ligand 14 and inhibition of allergic airway inflammation. *J.Leukoc.Biol.* 2008;83(3):765-773
- Hartwig C, Constabel H, Neumann D, Gerd Hoymann H, Tschernig T, Behrens GM. Impact of boosting for the strength of asthma parameters and dendritic cell numbers in a C57BL/6 model of allergic airway inflammation. *Exp.Toxicol.Pathol.* 2008;60(6):425-434
- John H, John S, Forssmann WG. Kinetic studies on aminopeptidase M-mediated degradation of human hemorphin LVV-H7 and its N-terminally truncated products. *J.Pept.Sci.* 2008;14(7):797-803
- John H, Maronde E, Forssmann WG, Meyer M, Adermann K. N-terminal acetylation protects glucagon-like peptide GLP-1-(7-34)-amide from DPP-IV-mediated degradation retaining cAMP- and insulin-releasing capacity. *Eur.J.Med.Res.* 2008;13(2):73-78
- Kiepe D, Van Der Pas A, Ciarmatori S, Ständker L, Schütt B, Hoeflich A, Hügel U, Oh J, Tönshoff B. Defined carboxy-terminal fragments of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-2 exert similar mitogenic activity on cultured rat growth plate chondrocytes as IGF-I. *Endocrinology* 2008;149(10):4901-4911
- Kirsten H, Blume M, Emmrich F, Hunzelmann N, Mierau R, Rzepka R, Vaith P, Witte T, Melchers I, Ahnert P. No Association Between Systemic Sclerosis and C77G Polymorphism in the Human PTPRC (CD45) Gene. *J.Rheumatol.* 2008;35(9):1817-1819

- Konrad S, Ali SR, Wiege K, Syed SN, Engling L, Piekorz RP, Hirsch E, Nurnberg B, Schmidt RE, Gessner JE. Phosphoinositide 3-kinases gamma and delta, linkers of coordinate C5a receptor-Fcgamma receptor activation and immune complex-induced inflammation. *J.Biol.Chem.* 2008;283(48):33296-33303
- Kozyrev SV, Abelson AK, Wojcik J, Zaghlool A, Linga Reddy MV, Sanchez E, Gunnarsson I, Sveinungsson E, Sturfelt G, Jönsen A, Truedsson L, Pons-Estel BA, Witte T, D'Alfonso S, Barizzone N, Danieli MG, Gutierrez C, Suarez A, Junker P, Lastrup H, Gonzalez-Escribano MF, Martin J, Abderrahim H, Alarcon-Riquelme ME. Functional variants in the B-cell gene BANK1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat.Genet.* 2008;40(2):211-216
- Kramer FJ, Meyer M, Morgan D, Forssmann WG, Ständker L, Schliephake H, Mark S, Maronde E. Tissue inhibitor of metalloproteinases II (TIMP-2) is an osteoanabolic factor in vitro and in vivo. *Eur. J.Med.Res.* 2008;13(6):292-298
- Kruschinski C, Skripuletz T, Bedoui S, Raber K, Straub RH, Hoffmann T, Grote K, Jacobs R, Stephan M, Pabst R, von Hörsten S. Postnatal life events affect the severity of asthmatic airway inflammation in the adult rat. *J.Immunol.* 2008;180(6):3919-3925
- Kümpers P, David S, Haubitz M, Hellpap J, Horn R, Bröcker V, Schiffer M, Haller H, Witte T. The Tie2 receptor antagonist Angiopoietin-2 facilitates vascular inflammation in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann.Rheum.Dis.* 2008;DOI: 10.1136/ard.2008.094664
- Lüss H, Mitrovic V, Seferovic PM, Simeunovic D, Ristic AD, Moiseyev VS, Forssmann WG, Hamdy AM, Meyer M. Renal effects of ularitide in patients with decompensated heart failure. *Am.Heart J.* 2008;155(6):1012.e1-1012.e8
- Moenkemeyer M, Schmidt RE, Wedemeyer H, Tillmann HL, Heiken H. GBV-C coinfection is negatively correlated to Fas expression and Fas-mediated apoptosis in HIV-1 infected patients. *J.Med. Virol.* 2008;80(11):1933-1940
- Nave H, Mueller G, Siegmund B, Jacobs R, Stroth T, Schueler U, Hopfe M, Behrendt P, Buchenauer T, Pabst R, Brabant G. Resistance of JAK-2 dependent leptin signaling in NK cells-a novel mechanism of NK cell dysfunction in diet-induced obesity. *Endocrinology* 2008;149(7):3370-3378
- Ramalingam RK, Meyer-Olson D, Shoukry NH, Bowen DG, Walker CM, Kalams SA. Kinetic analysis by real-time PCR of hepatitis C virus (HCV)-specific T cells in peripheral blood and liver after challenge with HCV. *J.Virol.* 2008;82(21):10487-10492
- Reich S, Keitzer R, Schmidt RE, Jacobs R, Varnholt V, Buck D, Herold R, Renz H. Oculocutaneous albinism accompanied by minor morphologic stigmata and reduced number and function of NK cells. A new variant of NK cell defect? *Eur.J.Pediatr.* 2008;167(10):1175-1182
- Schmitt S, Linder M, Ständker L, Hammes HP, Preissner KT. Identification of CML-modified proteins in hemofiltrate of diabetic patients by proteome analysis. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 2008;116(1):26-34
- Simons BC, Vancompernelle SE, Smith RM, Wei J, Barnett L, Lorey SL, Meyer-Olson D, Kalams SA. Despite biased TRBV gene usage against a dominant HLA B57-restricted epitope, TCR diversity can provide recognition of circulating epitope variants. *J.Immunol.* 2008;181(7):5137-5146
- Stankov MV, Schmidt RE, Behrens GM, German

Competence Network HIV/AIDS. Zidovudine impairs adipogenic differentiation through inhibition of clonal expansion. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008;52(8):2882-2889

Streinu-Cercel A, de Gorgolas M, Müller M, Portilla J, Rugina S, Böcher W, Staszewski S, Pulik P, Rowell L, Salgo M, Stoll M. Switching from a Toxicity-Causing Antiretroviral to Enfuvirtide in Patients with HIV: The SWITCH TOX Study. *HIV clin trials* 2008;9(6):375-386

Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, Vlkova M, Hernandez M, Detkova D, Bos PR, Porerksen G, von Bernuth H, Baumann U, Goldacker S, Gutenberger S, Schlesier M, Bergeron-van der Cruyssen F, Le Garff M, Debre P, Jacobs R, Jones J, Bateman E, Litzman J, van Hagen PM, Plebani A, Schmidt RE, Thon V, Quinti I, Espanol T, Webster AD, Chapel H, Vihinen M, Oksenhendler E, Peter HH, Warnatz K. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2008;111(1):77-85

Werwitzke S, Tiede A, Jacobs R, Zielinska-Skowronek M, Buyny S, Schmidt RE, Witte T. CD8alpha+beta(low) effector T cells in systemic lupus erythematosus. *Scand.J.Immunol.* 2008;67(5):501-508

Werwitzke S, Trick D, Sondermann P, Kamino K, Schlegelberger B, Kniesch K, Tiede A, Jacob U, Schmidt RE, Witte T. Treatment of lupus-prone NZB/NZW F1 mice with recombinant soluble Fc gamma receptor II (CD32). *Ann.Rheum.Dis.* 2008;67(2):154-161

Zeidler J, Mittendorf T, Vahldiek G, Zeidler H, Merkesdal S. Comparative cost analysis of outpatient and inpatient rehabilitation for musculoskeletal diseases in Germany. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(10):1527-1534

Übersichtsarbeiten

Behrens GM. Treatment options for lipodystrophy in HIV-positive patients. *Expert Opin.Pharmacother.* 2008;9(1):39-52

Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, De Wit S, Guaraldi G, Katlama C, Martinez E, Nair D, Powderly WG, Reiss P, Sutinen J, Vigano A, EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV. Med.* 2008;9(2):72-81

Wilk E, Kalippke K, Buyny S, Schmidt RE, Jacobs R. New aspects of NK cell subset identification and inference of NK cells' regulatory capacity by assessing functional and genomic profiles. *Immunobiology* 2008;213(3-4):271-283

Witte T. IgM antibodies against dsDNA in SLE. *Clin.Rev.Allergy Immunol.* 2008;34(3):345-347

Buchbeiträge, Monografien

Schmidt RE, Baumann U. Primäre und sekundäre Immundefekte.-Bremen:UNI-MED, 2008.-107 S.: III.

Abstracts

2008 wurden 41 Abstracts publiziert.

Promotionen

Kabalak, Gamze (PhD): Genetic risk factors of autoimmune diseases, multiple sclerosis, Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus.

The, Yu-Han: Immunoglobulin-like transcript 6 - Genetische Assoziation mit sjögren-Syndrom und multipler Sklerose und funktionelle Analysen.

Holdack-Janssen, Mona: Assoziation von MICB-Allelen mit dem systemischen Lupus erythematoses.

Prajeeth, C.K. (PhD): The synthetic TLR2 agonist BppCysMPEG as adjuvant to promote efficient cross-priming.

Wiese, Maximiliane: Metabolische Aspekte des HIV-assoziierten Lipodystrophie-Syndroms: Die Rolle des autonomen Nervensystems.

Wulff, Wolfgang: Das Lebensqualitätsparadoxon als Ausdruck des Verhältnisses zwischen übergreifender und gesundheitsbezogener Lebensqualität - eine Untersuchung bei HIV- und Lymphompatienten.

Diplome

Scholz, Kirsten: Charakterisierung von CD20+ T-Zellen im Menschen.

Pauls, Inga: Untersuchung zur Expression von S100B in humanen Lymphozyten.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.): Fachgutachter der DFG, von Sonderforschungsbereichen, Gutachtergremium des BMBF, von internationalen Wissenschaftsorganisationen (VW-Stiftung, Schweizer Nationalfonds, Fonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung Österreich, G.I.F. German-Israelian Foundation, etc.), der EU, Mitglied im Vorstand des SFB 566 „Zytokinrezeptoren, Zytokin-abhängige Signalwege als therapeutische Zielstrukturen“, Sprecher des MD/PhD-Programms, Dean der Hannover Biomedical Research School (HBRS), Past-Präsident der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI), Mitglied verschiedener wissenschaftlicher Beiräte, u.a. Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirates des Paul-Ehrlich-Institutes, Vorsitzender des Gemeinsamen Wissenschaftlichen Beirates der Bundesgesundheitsforschungsinstitute (GWB) des BMG, Beiratsmitglied des Interdisziplinären

Zentrums für Klinische Forschung der Universität Münster (Stellvertretender Vorsitzender), Beiratsmitglied im Zentrum für Pharmakologie und Immunologie der Medizinischen Universität Wien, Mitglied der Nationalen Akademie der Naturforscher Leopoldina, Editorial Board: Immunobiology, Immunology Letters, Fachgutachter u.a. für Journal Immunology, European Journal of Immunology, Lancet, Immunogenetics, Blood, Infection and Immunity, Arthritis & Rheumatism, Annals of Rheumatology etc.

Behrens, Georg (Prof. Dr. med.): Editorial Board of AIDS, Experimental Biology and Medicine, The Open AIDS Journals, The Open Virology Journals; Gutachter für Diabetes, AIDS, HIV Medicine, Journal of Journal of Acquired Immunodeficiency Syndromes, Clinical Infectious Disease, Antiviral Therapy, Differentiation, Experimental Biology and Medicine, Drug Safety, Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, Expert Opinion on Investigational Drugs, European Journal of Medical Research, Expert Reviews in Vaccinology, Biologics: Targets & Therapy, Laboratory Investigation, Current HIV Research, Biotechnology Progress, American Journal of Clinical Nutrition; Scientific Board, Int. Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy, Panel Member of the European AIDS Clinical Society for the Guidelines on the Prevention and Management of Metabolic Diseases in HIV, Panel member and co-author of the German-Austrian Guidelines for the Therapy of HIV-infection and Management of the Metabolic Adverse Drug Reactions.

Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.): Externer Fachgutachter der NWO (The Netherlands Organisation for Health Research and Development); Fachgutachter der DFG; Gutachter für American Journal of Pathology, Biochem and Biophys Acta, Blood, Journal of Clinical Investigation, Journal of

Immunology, European Journal of Immunology, Journal of Leukocyte Biology, Kidney International, Nature.

Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.): Reviewer für Immunobiology, Journal of Immunology.

Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.): Reviewer zahlreicher Zeitschriften: AIDS, HIV Clinical Trials, HIV-Medicine, Journal of Neurology, Deutsche Medizinische Wochenschrift; DAIG: Sprecher der Arbeitsgruppe DRG; CLINSURV am Robert Koch Institut: Mitglied der Beratergruppe KompNet HIV/AIDS: Sprecher des «Social Sciences Scientific Board», Mitglied der Arbeitsgruppe „Off Label Use“ im Bereich Infektiologie am BfArm/BMG; Mitglied der Ständigen Fachkommission DRG an der Bundesärztekammer Berlin, Editorial Board Mitglied European Journal of Medical Research Reviewer - IAS-Welt-AIDS-Konferenz, Mexico 2008; Scientific Board: SÖDAK 2009.

Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

■ Direktor: Prof. Dr. Hermann Haller

Tel.: 0511 / 532-6319 • E-Mail: nephrologie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/nephrologie.html

Forschungsprofil

Die Forschung der Abteilung für Nephrologie beschäftigt sich mit fünf großen Themengebieten:

- Akute und chronische Nierenerkrankungen
- Nierentransplantation
- Hypertonie
- Regeneration von Nieren- und Gefäßerkrankungen durch Stammzellen
- Neue Verfahren der Nierenersatztherapie

Auf dem Gebiet der akuten und chronischen Nierenerkrankungen werden insbesondere die diabetische Nephropathie und andere Erkrankungen mit Proteinurie, wie die fokale Glomerulosklerose, untersucht. Das Hauptinteresse bei diesen Erkrankungen richtet sich auf die molekularen und zellulären Mechanismen der glomerulären Barriere und auf die Funktion von Endothelzellen und Podozyten.

Die Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen betreut, zusammen mit den chirurgischen Partnern, mehr als 1600 nierentransplantierte Patienten. In den letzten Jahren ist das weltweit größte Protokollbiopsieprogramm in der Nierentransplantation aufgebaut worden. Im Rahmen dieses Programms stehen insbesondere die molekularen und zellulären Mechanismen der frühen Nierenschädigung durch Ischämie, die immunologische Reaktion der Niere auf diese Schäden sowie die chronischen Auswirkungen im Vordergrund der Forschung.

Die Diagnostik und Therapie der Hypertonie sind seit langem ein Forschungsschwerpunkt der Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen. Es stehen in dieser Forschungsrichtung die Endothelzelle und ihre Funktionsstörungen bei chronischen und akuten Gefäßveränderungen im Mittelpunkt. In den letzten Jahren ist außerdem ein Studienzentrum für klinische Studien auf dem Gebiet der Hypertonie und ihrer Organschäden aufgebaut worden.

Ein neues Forschungsgebiet (und insgesamt ein Schwerpunkt der MHH-Forschung) sind die Regeneration von Nieren- und Gefäßerkrankungen durch Stammzellen. Die Abteilung hat hier einen Schwerpunkt bei der Untersuchung der Neubildung von Nephronen sowie bei der Analyse von Progenitorzellen aufgebaut. Die Abteilung für Nieren- und Hochdruckerkrankungen führt jährlich mehr als 5000 Dialyseverfahren durch. In der Forschung werden neue Verfahren der Nierenersatztherapie entwickelt. Auf diesem Gebiet sind die molekularen Schäden bei der Peritonealdialyse sowie die Wirkung des akuten Nierenversagens auf andere Organe, wie Lunge und Gehirn, der Schwerpunkt der Untersuchungen. Alle diese Untersuchungen werden sowohl in der experimentellen Laborforschung, an Tiermodellen sowie in klinischen Studien an Patienten vorgenommen. Die Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen verfügt für diese Arbeiten über mehr als zehn Forschungslabors. Es besteht eine intensive Zusammenarbeit mit der Phenos GmbH mit ihren Plattformen für Mausphysiologie und einem großen Tierstall für transgene Mäuse.

Forschungsprojekte

Targeting the protein kinase C family in the diabetic kidney: lessons from analysis of mutant mice

Hyperglycaemia plays a key role in the pathogenesis of long-term complications in diabetes mellitus, although this process is influenced by individual susceptibility (i.e. genetic determinants) and by accelerating factors such as hypertension and dyslipidaemia. Vascular complications primarily affect those parts of the body comprising cells that do not require insulin for glucose uptake, such as the blood vessels, kidneys and nervous system. These cells are subjected to high intracellular glucose concentrations during hyperglycaemia, which leads to the activation of various intracellular metabolic pathways. Several attractive hypotheses have been postulated to explain the role of hyperglycaemia in the pathogenesis of long-term complications. Such hypotheses include (1) increased polyol pathway flux, (2) increased formation of AGEs, (3) increased hexosamine pathway flux, and (4) activation of protein kinase C (PKC). The PKC signalling pathway is the postulate that has received the most attention lately. Although hyperglycaemia is the main stimulus that leads to PKC activation, other triggers related to the diabetic state, such as non-esterified fatty acids (NEFAs), and various growth factors, including angiotensin II, have been identified. PKC activation is involved in the regulation of vascular permeability and contractility, endothelial cell activation and vasoconstriction, extracellular matrix (ECM) synthesis and turnover, abnormal angiogenesis, excessive apoptosis, leucocyte adhesion, abnormal growth factor signalling and cytokine action, as well as abnormal cell growth and angiogenesis, all of which are involved in the pathophysiology of diabetic vascular complications. Although there are other examples of PKC acting in the pathogenesis of renal diseases, e.g. in renal cell carcinoma or certain immune disorders such as IgA nephropathy, the present review aims to provide an overview of the general role of PKC and its activation in the kidney, and to report on the role and modulation of distinct PKC isoforms in the development of diabetic nephropathy. The following summary is not intended to be comprehensive but instead focuses on some of the more recent research developments in this field, with particular focus on knockout (KO) mouse studies.

The PKC superfamily comprises homologous serine/threonine kinases that are involved in many signalling events. In mammals, a gene family of nine independent loci are distributed over the whole genome. The PKC family is divided into three subfamilies according to biochemical properties and sequence homologies: conventional or classical PKCs (cPKCs; PKC-Alpha, the two splice variants PKC-Beta1 and PKC-Beta2, and PKC-Gamma), novel PKCs (nPKCs; PKC-Delta, PKC-Epsilon, PKC-Eta and PKC-Theta) and atypical PKCs (aPKCs; PKC-Zeta and PKC-Lambda/Iota). The cPKC isoforms are sensitive to diacylglycerol and are responsive to Ca²⁺ through an archetypal C2 domain. Diacylglycerol represents the main physiological activator of PKC; phosphatidylserine, phorbol ester, NEFAs and various growth factors, such as angiotensin II or vascular endothelial growth factor (VEGF), are also known stimulants. The nPKC isoforms are diacylglycerol-sensitive but Ca²⁺-insensitive; their C2-related domains do not retain Ca²⁺-coordinating residues. The aPKC isoforms have altered C1 domains and are not diacylglycerol-sensitive; regulation occurs in part through the N-terminal Phox

and Bem1p (PB1) domain. The structures of the C1 and C2 domains have been determined, and kinase domain models have been built. Unfortunately, the constitutive, lipid-dependent protein kinase activity of purified PKC delayed the realisation that PKC phosphorylation plays a fundamental role in the catalytic activities of these proteins. PKC phosphorylation *in vivo* is well documented and plays an important role in the maturation of the enzyme into a fully functional form localised correctly in the cell. As more information becomes available regarding the activation of PKC isoforms, it is likely that other mechanisms of phosphorylation and activation of specific isoforms will be elucidated. The activation and degradation of the PKC isoforms is controlled spatially and temporally, since all cells and/or tissues produce more than one PKC isoform that can act in a functionally redundant manner while targeting the same or overlapping sets of substrates. There is now ample evidence that the wide spectrum of PKC-mediated signalling is organised by isotype specificity that, despite the broad overlapping substrate specificities, is defined via unique expression patterns, intracellular localisation and adaptor proteins.

Entry of glucose into vascular and renal cells through GLUT1 raises the intracellular concentration of glycolysis metabolites, directly translating the extracellular hyperglycaemic state into cellular activation. Accumulation of intermediates in glycolysis, such as glyceraldehyde 3-phosphate during hyperglycaemia, leads to *de novo* synthesis of diacylglycerol, which directly or indirectly activates PKC isoforms through the direct effects of high glucose described above or the autocrine and paracrine action of vasoactive peptides such as angiotensin II, VEGF and endothelin 1. In the diabetic state, all of these pathways probably contribute to the activation of the diacylglycerol–PKC signalling cascade and, upon activation, the development of vascular complications. Interestingly, cultured vascular cells usually require exposure to high glucose levels for hours to days before increased diacylglycerol levels are observed, suggesting that induction of protein synthesis may be required. Thus, diabetes mellitus may also lead to increased transcription of distinct PKC isoforms, as recently demonstrated by Langham et al. in human diabetic kidney biopsies.

As summarised above, the mechanism of activation is clearly different for each of the three PKC subgroups. However, for a long time it was debated whether each isoform of a subgroup has a specific function or activation mechanism. This is because *in vitro* most PKCs behave very similarly and targeted experimental therapeutics for the inhibition of individual PKC isoforms had been largely unavailable. Whiteside and Dlugosz have demonstrated that, in cultured mesangial cells, excess glucose metabolism leads to *de novo* synthesis of both diacylglycerol and phosphatidic acid, which may account for the increased PKC-Alpha, -Beta, -Delta, -Epsilon, and -Zeta activation/translocation observed in these cells within 48 h of exposure to high glucose levels. Most previous experimental studies used pharmacological analyses that included ruboxistaurin mesylate (LY333531, Arxxant; Eli Lilly, Indianapolis, IN, USA), a rather selective inhibitor of the PKC-Beta isoform. However, novel molecular technologies such as transfection of cultured cells with small interfering RNA targeting individual PKC isoforms have lately been introduced to study PKC isoform specificity. Furthermore, the three-dimensional structures of the distinct PKC isoforms have now been elucidated, providing valuable information for selective drug design. Nevertheless, a clear picture of PKC isoform specificity *in vivo* as regards the abovementioned processes that lead to diabetic vascular complications is still lacking.

Diabetic nephropathy is the leading cause of end-stage renal disease worldwide and an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality in diabetic patients. It is characterised by initial glomerular hyperfiltration, progressive amassing of ECM with thickening of glomerular and tubular basement membranes and increased amounts of mesangial matrix, which ultimately progress to glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis. Albuminuria represents the clinical hallmark of diabetic nephropathy, the development of which may involve PKC signalling events in distinct parts of the glomerular filtration barrier, namely, the glomerular endothelial cell layer, the basement membrane and the podocyte cell layer. If this were proved to be the case, it would mean that all the cellular elements of the kidney, i.e. glomerular endothelial cells, mesangial cells, podocytes and tubular epithelial cells, are affected by the pivotal hyperglycaemic injury, and that PKC signalling events are contributing to this process.

In addition, there is evidence that oxidants and AGEs also increase diacylglycerol levels and activate PKC. Reactive oxygen species (ROS) have been demonstrated to play a central role in the synthesis and degradation of ECM in the glomeruli and tubulointerstitium, which leads to renal fibrosis. High glucose levels produce cellular ROS through PKC-dependent activation of NADPH oxidase and altered mitochondrial metabolism. ROS are further generated from injured mitochondria and activate a signal transduction cascade involving the mitogen-activated protein kinases (MAPKs) and the Janus kinase/signal transducers and activators of transcription. Subsequently, the profibrotic cytokine TGF-Beta1 is upregulated, along with other profibrotic factors that further promote formation of AGEs and enhanced ECM synthesis

Craven and DeRubertis and Lee et al. were the first to provide data indicating that activation of the PKC system by hyperglycaemia may represent an important pathway by which glucotoxicity is transduced in susceptible cells in diabetic nephropathy. These initial results have been confirmed in various cell culture models, such as endothelial and vascular smooth muscle cells and distinct renal cells (mainly mesangial cells, proximal tubular cells, podocytes), implicating different PKC isoforms in the development of diabetic kidney disease. The importance of individual PKC isoform activation in the diabetic milieu initiating early diabetic nephropathy was first described by Haneda et al. Exposure of cells to high concentrations (27.8 mmol/l) of glucose for 5 days resulted in a significant elevation of PKC activities in the membrane fraction. MAPK was also activated in these cells. Of the PKC isoforms, the levels of PKC-Alpha and PKC-Zeta were significantly increased, indicating a potential role for these isoforms in the development of diabetic nephropathy. These results were later confirmed in a study that demonstrated high-glucose-induced activation of the PKC-Alpha and the PKC-Epsilon isoforms in whole kidney lysate from a streptozotocin-induced rat model of diabetes. Furthermore, as mentioned above, de novo synthesis of both diacylglycerol and phosphatidic acid occurs in response to excess glucose metabolism, which may account for the increased PKC-Alpha, -Beta, -Delta, -Epsilon and -Zeta activation/translocation observed in mesangial cells after 48 h exposure to high glucose. Notably, King and coworkers postulated that among the various PKC isoforms, PKC-Beta and PKC-Delta are activated preferentially in the vasculatures of diabetic animals, although other PKC isoforms are also increased in the renal glomeruli and retina. This group of investigators also discovered that the pharmacological compound ruboxistaurin, which is claimed to specifically inhibit both PKC-Beta

splice variants (PKC-Beta1 and -Beta2), when administered orally to streptozotocin-induced diabetic rats, not only prevented an elevated glomerular filtration rate, increased albumin excretion rate, and increased retinal circulation time but also overproduction of mRNA for glomerular TGF-Beta1 and ECM proteins. Ruboxistaurin also prevented progressive mesangial expansion in the db/db mouse model of type 2 diabetes. Although the PKC-Beta isoform has been shown to contribute to early progressive diabetic nephropathy, it should be noted that the other abovementioned results suggest that this isoform is not exclusively involved.

One major obstacle to progress in current clinical research in human diabetic microangiopathies is the lack of a suitable assay system for measurement of intracellular PKC activation in humans. However, it has previously been shown that PKC activity is acutely regulated by plasma glucose concentrations in human monocytes and human platelets *in vivo*. These studies suggest that intracellular PKC activation is at least involved in the development of human diabetic vascular complications, mainly accelerated atherosclerosis in type 2 diabetic patients.

As summarised above, there is growing evidence that individual PKC isoforms serve unique (and in some cases, opposing) functions in cells, at least in part as a result of isoform-specific patterns of subcellular compartmentalisation, protein–protein interactions and post-translational modifications that influence catalytic function. This has prompted several pharmaceutical companies to try to develop selective PKC inhibitors for these enzymes, which may play a role in the manifestation of the early and/or late stages of nephropathy. Generating PKC isoform-selective inhibitors that target the active enzyme has proven to be a challenge. Pharmacological probes for the action of members of the PKC superfamily include membrane-permanent allosteric activators (e.g. phorbol esters) and catalytic inhibitors. Early PKC inhibitors developed for experimental use, such as staurosporine and 1-(5-isoquinolinylnsulfonyl)-2-methylpiperazine (H7) were only capable of blocking the activity of all PKCs rather than individual PKC isoforms. They also have the ability to modulate other C1-domain-containing proteins or protein kinases.

Staurosporine-like bisindolylmaleimide compounds, such as CGP41251, Go-6850, Ro-31–8220 and UCN-01, were subsequently developed, which act at the ATP-binding site of the enzyme. Various ATP-competitive inhibitors have been developed in the meantime, but these are associated with problems of specificity. Partial responses in the prevention of the progress of malignancies were found in early phases of clinical trials of UCN-01 and CGP41251, which are partially isoform-specific inhibitors. The macrocyclic bisindolylmaleimide compound ruboxistaurin was synthesised and shown to be a competitive, reversible inhibitor of both PKC-Beta1 and -Beta2, with a half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) of approximately 5 nmol/l. This value is 50 times lower than the IC₅₀ of ruboxistaurin for other PKC isoforms and 1,000 times lower than that for proteins other than PKCs. The orally active pharmacological compound ruboxistaurin has potential as a causal therapy for diabetic microangiopathies.

More recent approaches used to modulate PKC isoforms include oligonucleotide antisense technology and peptide fragments to either inhibit or promote translocation of PKC isoforms to specific anchoring proteins. One possible new approach to developing novel, specific therapeutics aimed at PKC would be to target the signalling termination pathways of the enzyme. The elucidation of the

three-dimensional structures of distinct PKC isoforms will certainly provide valuable information for more selective drug design.

Comparative genomics using the robust genetic methods available in the laboratory, including KO and transgenic mice, provide an innovative complementary approach to defining the functions of genes that may predispose or contribute to diabetic nephropathy in mice and humans. However, standardised benchmarks of hyperglycaemia, albuminuria and measurements of renal failure remain to be developed for different inbred strains of mice. The most glaring deficiency has been the lack of a mouse model of diabetes that develops progressively worsening renal insufficiency, although recent reports have given positive indications that this experimental problem will be overcome. Despite the preceding caveats regarding the difficulties in phenotyping renal function in mice, the use of transgenic mouse models has provided a better understanding of mechanisms that exacerbate diabetic nephropathy.

The specific effects of the PKC isoforms on renal and other vascular tissues to induce diabetic complications are just beginning to be determined using genetically altered mice as previous attempts using pharmacological approaches were inconclusive. Genetic studies in the mouse have indicated that particular PKC isoforms are essential in a number of specific contexts. As would be expected given their multiple and specific properties *in vitro*, the deletion of individual PKC isoform pathways leads to distinct phenotypes in KO mice. Surprisingly, in a given cascade, KOs of the various isoforms assign specific non-redundant biological functions to each isoform, which were not compensated for by the others. These results emphasise the notion that, although initiated by the same external stimuli, these intracellular cascades activate kinase isoforms that each have their own specific role.

The aim of our research team was to identify PKC function *in vivo* by analysing individual PKC KO mice, which had been generated by Michael Leitges in our group over the past decade. We used the streptozotocin mouse model of diabetes. Using this stress model in various PKC KO mice, we identified a specific role for some of the individual PKC isoforms in the development of diabetic nephropathy. More specifically, we have shown that hyperglycaemia-induced downregulation of the negatively charged basement membrane heparan sulphate proteoglycan perlecan and increases in VEGF and VEGF receptor II production were prevented in mice lacking PKC-Alpha (Prkca $-/-$ mice), which also showed a significant reduction in albuminuria. Interestingly, deletion of PKC-Alpha *in vivo* also abolished nephrin loss in streptozotocin-induced murine diabetic nephropathy. We have demonstrated that a reduction in Wilms tumour-1 (WT-1) level is detectable in diabetic wild-type mice that is prevented in Prkca $-/-$ mice. We are currently analysing whether this event is due to diminished podocyte loss or reduced activity of the nephrin transcription factor WT-1 in diabetic kidneys. The PKC-Alpha isoform therefore seems to be an important mediator of the entire glomerular filtration barrier, including the endothelial cell layer, the glomerular basement membrane and the glomerular visceral epithelial cell (podocyte) layer.

Notably, we observed that increased renal and glomerular hypertrophy and augmented TGF-Beta1 levels in the diabetic state were unaltered in diabetic Prkca $-/-$ mice. The postulate that albuminuria as well as renal and glomerular hypertrophy may be regulated by distinct PKC signalling pathways is supported by findings that short- and long-term inhibition of TGF-Beta by neutralising antibodies

or treatment with antisense oligonucleotides prevents the development of renal hypertrophy but not albuminuria. Further studies revealed that blockade of VEGF by systemic antibody administration inversely decreased albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats or db/db mice with only moderate influence on mesangial expansion and renal hypertrophy.

It is likely that PKC activation has an important role in the thickening of basement membranes, as ruboxistaurin was able to prevent both mesangial expansion and basement membrane thickening in diabetic db/db mice and hypertensive diabetic rats. Furthermore, a recent clinical trial in patients with diabetic nephropathy who were treated with 32 mg/day of ruboxistaurin speculated that the urinary TGF-Beta:creatinine ratio reflects a reduction in tubulointerstitial fibrosis in the serum in these patients relative to the placebo-treated group. We therefore also studied mice lacking PKC-Beta (Prkcb $-/-$ mice) with streptozotocin-induced diabetes and appropriate 129/Sv wild-type controls. After 8 weeks of diabetes mellitus the renal and glomerular hypertrophy and increased levels of ECM proteins such as collagen III and IV and fibronectin induced by high glucose were reduced in Prkcb $-/-$ mice. Furthermore, the high-glucose-induced production of the profibrotic cytokine TGF-Beta1 and connective tissue growth factor was significantly diminished in the diabetic Prkcb $-/-$ mice compared with the diabetic WT mice, suggesting a role of the PKC-Beta isoform in the regulation of renal hypertrophy. Notably, increased urinary ACR persisted in the diabetic 129/Sv mice even when the gene encoding PKC-Beta, was deleted in vivo. Furthermore, loss of the basement membrane proteoglycan perlecan and the podocyte protein nephrin in the diabetic state was not prevented in the Prkcb $-/-$ mice, as previously demonstrated in the non-albuminuric diabetic Prkca $-/-$ mice. Another group has reported similar data, demonstrating in Prkcb $-/-$ mice that a lack of PKC-Beta can protect against diabetes-induced renal hypertrophy, glomerular hyperfiltration and increased production of profibrotic growth factors and reactive oxygen species. Although in this study less proteinuria was observed (though not abolished), it should be noted that these mice were on a different background (129 \times C57BL6) than our PKC-Beta and -Alpha mice 129/Sv strains, which may explain the diverse results. Interestingly, Langham et al. have suggested that, in addition to activation, diabetes may lead to increased production of the PKC-Beta isoform in late human diabetic nephropathy.

The promising results regarding a specific role of both classical PKC isoforms in the development of diabetic nephropathy have raised more questions about the role of high-glucose-induced activation of novel and atypical PKC isoforms as suggested by others. Whiteside and Dlugosz have demonstrated the presence of PKC-Alpha, PKC-Beta2, PKC-Delta, PKC-Epsilon and PKC-Zeta in glomeruli isolated from normal and streptozotocin-induced diabetic rats and the expression of genes encoding these PKC isozymes, plus PKC-Beta1, in primary cultured rat mesangial cells.

Our analysis of the renal phenotype of mice with genetic deletion of PKC-Epsilon (Prkce $-/-$ mice) with regard to renal hypertrophy and fibrosis revealed that the kidney weight: body weight ratio, a marker of renal hypertrophy, was similar in diabetic mice to that in wild-type controls. The urinary ACR remained normal in wild-type rodents, whereas PKC-Epsilon-null mice showed elevated albuminuria at 6 and 16 weeks of age. Masson–Goldner staining revealed that tubulointerstitial fibrosis and mesangial expansion was significantly increased in the Prkce $-/-$ mice even in the non-diabetic state. However, this profibrotic phenotype was not observed in other organs such as liver and lung. Immuno-

histochemistry of the kidneys from Prkce $-/-$ mice showed increased renal fibronectin and collagen IV levels, which was further aggravated in the streptozotocin-induced diabetic stress model. Furthermore, TGF-Beta1 production and activation, measured as phospho-Smad2 and phospho-p38MAPK levels was increased in the Prkcb $-/-$ mice, suggesting a suppressive role for PKC-Epsilon in the TGF-Beta1 signalling pathway in the (diabetic) kidney. Therefore, activated PKC-Epsilon in the diabetic state may represent a protective response to injury rather than a mediator of renal injury. Based on these latest in vivo studies we postulate that hyperglycaemia leads to activation of the common intracellular PKC signalling pathway and its different isoforms, which will induce distinct pathophysiological changes in the intrarenal milieu leading to the development and progression of diabetic kidney disease.

Methods have recently been developed to control the cell type, timing and reversibility of target gene production. In recent years, the emergence of site-specific recombinases such as Cre-loxP, Flp-FRT and phi C31-att as tools to engineer mammalian genomes has opened new avenues into the design of genetically modified mouse models. The original Cre and FLP recombinases have demonstrated their utility in developing conditional gene targeting while permitting cell-specific KO of genes not only in the kidney. The properties of site-specific recombinases in combination with other biotechnological tools (tet on/off system, small interfering RNA-mediated gene silencing, fluorescent proteins, etc.) make them useful tools for the induction of precise mutations in specific cells or tissues in a time-controlled manner. Temporally regulated gene expression, particularly using doxycycline- and tamoxifen-inducible systems, holds great promise as a method avoiding developmental effects of gene mutations, as well as facilitating comparison of the same animal's phenotype before and after gene modification. Furthermore, the field of RNA interference is undergoing tremendous growth and has great potential for achieving gene knockdown quickly and reversibly. Finally, new gene-targeting tools are in development that may substantially simplify the generation of transgenic animals. To date, however, the effectiveness of these systems for modifying renal function in transgenic mice remains unproven. However, we are sure that they will lead us to a more complete understanding of the functions of individual PKC isoforms in the kidney. The ability of isoform-specific Prkc $-/-$ mice to antagonise the development and progression of various features of diabetic kidney diseases has already provided new avenues for the treatment of this fatal diabetic complication. Further development of isoform-specific inhibitors or gene therapy that otherwise modulates levels and activation of specific isoforms will be necessary to apply this knowledge not only to the treatment of diabetic renal disease but also cellular dysregulation in general.

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.)

Weitere Forschungsprojekte

Forschungsprojekt Dumler

Molecular signaling and functional relevance of the urokinase (uPA/urokinase receptor (uPAR) system The research of the group focuses on molecular mechanisms of vascular diseases, such as atherosclerosis, restenosis, transplant rejections and nephropathies, and aims at novel therapeutic

strategies. We try to understand what happens in the vessel wall at the site of vascular injury, how cells respond to injury, how different cell types (monocytes, endothelial cells, smooth muscle cells, fibroblasts) communicate with each other upon vessel repair and what are the underlying molecular mechanisms. Our special longstanding research interest is addressed the multifunctional urokinase (uPA)/urokinase receptor (uPAR) system, whose important functional role in vascular remodeling has been demonstrated by a large volume of biological, genetic, and clinical evidence. uPA is an unusual molecule of a dual function, which switches from the proteolytic enzyme to signal-inducing ligand depending on the environmental challenges. It's specific receptor uPAR, by becoming a part of functional units with other molecules, orchestrates signaling pathways underlying cell functions, such as cell adhesion, migration, proliferation and apoptosis. This property of the uPA/uPAR system enables its active participation in wound healing and vascular remodeling. Moreover, uPAR regulates remodeling-related inflammatory responses and serves for mobilization and homing of stem cells to the site of injury. We aim at the elucidation of molecular mechanisms underlying the multifunctional aspects of the uPA/uPAR system in these processes with a special interest for signal transduction and intercellular communications.

■ Projektleitung: Dummler, Inna (Prof.Dr.rer.nat.)

Cellular and molecular mechanisms of I/R injury in transplantation

Der Ischämie Reperfusionsschaden (IR Schaden) führt über eine Minderperfusion der Niere zum akuten Nierenversagen und triggert außerdem die akute und chronische Nierentransplantat-Abstoßung. Wir untersuchen in präklinischen Modellen molekulare Mechanismen, die den IR Schaden vermitteln und entwickeln neue therapeutische Strategien zur Reduktion bzw. Vermeidung des IR Schadens. Die Versuchsergebnisse sind die Basis für die Planung klinischer Studien zur Behandlung des akuten Nierenversagens. Außerdem untersuchen wir mit Hilfe gut charakterisierter Mausmodelle den Einfluss einzelner Gene auf den Verlauf der akuten und chronischen Nierentransplantat-Abstoßung. Ein Fokus unserer Arbeit liegt derzeit auf der Analyse der Rolle einzelner Proteinkinase C Isoformen bei der Vermittlung transplantationsrelevanter molekularer Mechanismen wie z.B. Radikal-generierung, Apoptose, Adhäsion und Inflammation. Auch hier ist das langfristige Ziel therapeutische Strategien zur Verbesserung des Nierentransplantat-Überlebens zu entwickeln.

■ Projektleitung: Güler, Faikah (Prof. Dr. med.)

Chronische Transplantatdysfunktion

Nierentransplantate haben derzeit eine durchschnittliche Funktionsdauer von etwa 12 Jahren. In den meisten Fällen ist die begrenzte Funktionsdauer durch einen kontinuierlichen Funktionsverlust bedingt. Morphologische Korrelate dieses Funktionsverlustes sind chronische Veränderungen an den Gefäßen und vernarbende Prozesse im Tubulointerstitium mit Atrophie und Verlust funktionierender Nephrone. Sowohl immunologische als auch nicht- immunologische Faktoren wurden als Ursachen dieser Veränderungen identifiziert, jedoch sind Wertigkeit und gegenseitige Abhängigkeit dieser Faktoren, die patho-physiologischen Grundlagen und Interventionsmöglichkeiten nur unzureichend charakterisiert. In der Arbeitsgruppe werden schwerpunktmäßig nicht-immunologische Faktoren der

chronischen Transplantatdysfunktion untersucht. Teilbereiche des Projektes sind die Kalzifizierung im Tubulointerstitium, die akute Tubulusschädigung und der Einfluss von Infektionen auf das Nierentransplantat in Relation zu den chronischen Veränderungen. Die Untersuchungen schließen Analysen von Nierenbiopsaten, Blut und Urin ein. Neben der Untersuchung von Einzelfaktoren an diesen Materialien mittels klassischer Technologien (Immunhistologie, PCR, ELISA) werden auch Strategien der Massenanalyse von Peptiden und RNA verfolgt. Die Analysen werden im engen Kontext zu klinischen Faktoren durchgeführt, die in der Protokollbiopsiedatenbank zur Verfügung stehen.

■ Projektleitung: Gwinner, Wilfried (Prof. Dr. med.)

Cellular Mechanisms of Vasculitis

Das Forschungsprojekt beschäftigt sich mit der Diagnose, Therapie und Pathogenese von Vaskulitiden und SLE. Da die Vaskulitis gewissermaßen ein Model für eine am Endothel ablaufende Entzündungsreaktion mit Destruktion ist, interessieren wir uns darüber hinaus für Endothelzellschädigung im Allgemeinen und die Folgen (Arteriosklerosemodell). Hierbei spielen Zell-Zell-Kontakt, Cross-Talk zwischen den Zellen und Störung von Zellinteraktion eine wichtige Rolle. Eine geschädigte Endothelzelle kann ihrer Partnerzelle nicht mehr die richtigen Signale geben, woraus eine Fehlfunktion der Partnerzelle resultiert. Ferner untersuchen wir die Beteiligung des Endothels an der Clearance von zirkulierenden apoptotischen und nekrotischen Zellen sowie Zellbestandteilen. Eine gesteigerte Apoptose bzw. eine gestörte Clearance spielen in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen eine wesentliche Rolle.

■ Projektleitung: Haubitz, Marion (Prof. Dr. med.)

Cellular Mechanisms of Peritoneal Fibrosis in Dysfunction

Im Rahmen der Peritonealdialyse kommt es langfristig zu Veränderungen des Bauchfells, aber auch zu anderen systemischen Effekten, die zum Teil auf den Einsatz von glucosehaltigen Dialysatlösungen zurückzuführen sind. Die neueren Glucose-Ersatzlösungen wie Extraneal und Nutrineal werden bereits in Verbindung mit konventionellen Dialysatlösungen eingesetzt, mit gutem Erfolg. Hierbei sind die Auswirkungen des Einsatzes von Glucoseersatzlösungen noch nicht ausreichend untersucht. Es wird der Einsatz von konventionellen und Glucose-Ersatzlösungen auf die Dialyseeffektivität, auf systemische Verlaufsparemeter sowie auf den Dialyseverlauf untersucht. Peritonealdialyse bewirkt über verschiedene Mechanismen Umbauprozesse an der Peritonealmembran wie Neoangiogenese und Fibrosierung. Hierbei spielt insbesondere der Einsatz von glucosehaltigen Dialysatlösungen eine entscheidende Rolle. Dies kann langfristig zu einem Ultrafiltrationsverlust führen und die Umstellung auf Hämodialyse erforderlich machen. An einem Peritonealdialyse-Modell sollen Einflußfaktoren auf Fibrosierungsprozesse untersucht und potentielle therapeutische Ansätze getestet werden, die einen Erhalt der Ultrafiltrationskapazität gewährleisten.

■ Projektleitung: Hiß, Marcus (Dr. med.)

Regulation of PKC

Die AG beschäftigt sich mit der Rolle der Proteinkinase C in der Zellfunktion und bei der Pathogenese

von Erkrankungen. Die PKC ist mit ihren verschiedenen Isoformen ein wichtiges Signaltransduktionsystem, deren Störungen bei einer Reihe von Erkrankungen beteiligt sind. Um diese Mechanismen genauer zu analysieren und daraus neue therapeutische Strategien zu entwickeln, hat die AG in den letzten Jahren verschieden gendefiziente Tiermodelle der PKC-Isoformen hergestellt. Insbesondere gewebe-spezifische und induzierbare Tiermodelle sind der Schwerpunkt der AG. Diese Tiermodelle werden verschiedenen Krankheitsmodellen ausgesetzt und entsprechend analysiert.

■ Projektleitung: Leitges, Michael (PD Dr.rer.nat.)

Molecular Mechanisms of Aging and Fibrosis

Die Nieren alter Patienten sind nicht nur signifikant anfälliger für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens, sondern regenerieren auch deutlich schlechter als die Nieren jüngerer Patienten. Über die pathophysiologischen Grundlagen dieser Veränderungen ist bisher sehr wenig bekannt. Wir interessieren uns für die molekularen Mechanismen, die den alters-bedingten Veränderungen zu Grunde liegen. Dabei zielt unsere primäre Fragestellung auf die gestörte epitheliale Reparaturfunktion, die sich in alten Mäusen nach akutem Tubulusschaden beobachten lässt. Diese äußert sich maßgeblich in einer fehlenden Proliferationsbereitschaft überlebender Epithelzellen und einer erhöhten Fibrose-Tendenz. Unser Ziel ist es neue Kandidatenmoleküle und Signalwege zu identifizieren, die für diese Dysregulation verantwortlich sind. Letztlich sollen unsere Untersuchungen eine Basis schaffen, auf der neue therapeutische Strategien entwickelt werden können, die eine Anpassung an die spezifischen Charakteristika der Altersniere ermöglichen.

■ Projektleitung: Schmitt, Roland (Dr.med.)

Diabetic Cells in Vasculitis

Schwerpunkt des Projekts ist die Untersuchung der Wirkung von Glukokortikoiden auf periphere dendritische Zellen in der Riesenzellarteriitis. Die Riesenzellarteriitis ist eine granulomatöse Vaskulitis der mittleren und großen Arterien, deren Ätiologie bisher ungeklärt ist. Sie ist die am häufigsten auftretende Vaskulitis. Da die dendritische Zelle die krankheitsrelevante antigenpräsentierende Zelle in der Riesenzellarteriitis darstellt, ist es von größter Bedeutung, sie im Hinblick auf ihre Reaktion auf verschiedene Immunsuppressiva zu untersuchen. Dendritische Zellen sind in erhöhter Anzahl in der Wand der Temporalarterie von neu diagnostizierten und noch nicht therapierten Patienten mit Riesenzellarteriitis vorhanden. Die Glukokortikoidtherapie führt zu einer schnellen, zeitabhängigen Normalisierung der gewebständigen dendritischen Zellen. In Folgestudien soll die Wirkung von Glukokortikoiden auf dendritische Zellen im peripheren Blut von Patienten mit Riesenzellarteriitis untersucht werden. Zunächst sollen die peripheren dendritischen Zellen vor und nach Glukokortikoidtherapie auf genetische „Fingerprints“ untersucht werden. Im Rahmen einer Genanalyse soll ermittelt werden, ob es für die Riesenzellarteriitis krankheitsrelevante genetische Polymorphismen gibt, die zur Frühdiagnostik und prognostischen Therapiestratifizierung genutzt werden können. Zudem soll ermittelt werden, welche Signaltransduktionswege in vivo und in vitro durch Glukokortikoide reguliert werden und somit für die immunsuppressive Wirkung verantwortlich sind. Diese Daten sollen langfristig helfen, Therapien mit optimierter Wirkweise entwickeln zu können. Die Auswirkungen der

TNF- α Blockade auf *C. pneumoniae*-infizierte dendritische Zellen in vitro und in vivo. Chlamydia pneumoniae (*C. pneumoniae*) ist ein Hauptverursacher der interstitiellen Pneumonie. Es wird diskutiert, dass dieses - zur Persistenz neigende - intrazelluläre Bakterium möglicherweise auch an der Pathogenese der Arteriosklerose und anderen Gefäßerkrankungen beteiligt ist. Unserer Arbeitsgruppe gelang es, *C. pneumoniae* in dendritischen Zellen in der Wand der Temporalarterie von Patienten mit Riesenzellarteriitis nachzuweisen. Mit *C. pneumoniae* infizierte dendritische Zellen produzieren ab dem zweiten Tag nach der. Bei der Abwehr bakterieller Alpha-Infektion deutliche Mengen TNF. Infektionen spielt TNF eine wesentliche Rolle. Patienten mit unterschiedlichen Autoimmunerkrankungen werden bereits mit -blockierenden Substanzen therapiert. Unter der Therapie mit Alpha-TNF -Blockern wurde das vermehrte Auftreten von verschiedenen Alpha-TNF bakteriellen Infektionen beobachtet. Aus eigenen in vitro Studien ist bereits bekannt, dass die Infektiosität von *C. pneumoniae* in -Blockern zunimmt und Alpha-dendritischen Zellen unter dem Einfluss von TNF die Reifung der dendritischen Zellen beeinträchtigt ist. Ziel zukünftiger Arbeiten ist es, die Wirkung verschiedener -blockierenden Substanzen auf die Infektion mit *C. pneumoniae* in Alpha-TNF vivo zu untersuchen. Mit Hilfe eines bereits etablierten Mausmodells -Blockade eine Auswirkung auf die Alpha soll untersucht werden, ob die TNF Rekrutierung der am Entzündungsprozess beteiligten Zellen hat oder möglicherweise an einer Reaktivierung der Chlamydien beteiligt ist.

■ Projektleitung: Wagner, Annette (PD Dr.med.)

Role of Podocytes in Renal Disease and Transplantation

Schwerpunkt 1: Signaltransduktion in Podozyten. Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit Signaltransduktionskaskaden, die in der Anfangs- und Progressionsphase des Podozytenverlustes eine Rolle spielen. Wir untersuchen diverse Zytokine und deren Crosstalk im Zusammenhang mit Apoptoseinduktion, messen die zelluläre Antwort die zur Initiations- und Exekutionsphase von Apoptose in Podozyten führen und untersuchen die zellulären „Survivalantworten“ die diese Effekte neutralisieren. In diesem Zusammenhang untersuchen wir den Einfluss der Protein Kinase C in Podozyten sowie die Adaptermoleküle CD2AP, CIN85 und p14. Hierzu untersuchen wir verschiedene Mausmodelle mit kompletter oder podozytenspezifischer Defizienz. Schwerpunkt 2: Fibrose. Wir beschäftigen uns mit dem Einfluss der Protein Kinase C in Fibrosemodellen und untersuchen in diesem Zusammenhang die Signalkaskade des Transforming Growth Factors beta (TGF- β). Hierbei interessieren uns insbesondere auch Cofaktoren der TGF- β Aktivierung wie z. B. Leptin und IGF-BPs. Als klassisches TGF- β -Aktivierungsmodell benutzen wir das Modell der unilateralen Ureterobstruktion (UUO). Schwerpunkt 3: Urindiagnostik. Wir nutzen die klassische Urinanalytik in der Differentialdiagnostik renaler Erkrankungen und haben verschiedene Assays etabliert um über die gewöhnliche Sedimentdiagnostik hinaus neue Parameter glomerulärer und tubulärer Erkrankungen zu identifizieren. Dazu gehört die Quantifizierung Podocalyxin-positiver, lebender Zellen aus dem Patientenurin und die Bestimmung des tubulären Stressmarkers KIM-1 sowie diverser weiterer Marker. Schwerpunkt 4: Neue Proteinurie-Screeningmodelle. Wir haben im Rahmen von Forschungsaufenthalten am MDIBL, Maine und in Kollaboration mit der Harvard Medical School ein neues in vivo Screeningmodell für Proteinurie im Zebrafisch entwickelt. Mit dessen Hilfe können wir durch Morpholino-Knockdown, bzw. mRNA-Überexpression innerhalb kurzer Zeit neue Gene

identifizieren die für die funktionelle Integrität des Glomerulus relevant sind.

■ Projektleitung: Schiffer, Mario (PD Dr. med.)

Endothelial dysfunction in renal and vascular disease

Das Forschungsprojekt beschäftigt sich mit den molekularen und zellulären Mechanismen der Gefäßfunktion bei Nieren- und Hochdruckerkrankungen. Im Mittelpunkt des Interesses steht die Interaktion des Endothels mit den Bestandteilen der Gefäßwand (glatte Gefäßmuskelzellen, Perizyten, Matrixproteine) sowie den die Gefäßwand umgebenden Zellen. Dabei spielt insbesondere die Interaktion des Endothels mit dem umgebenden Gewebe in der Mikrozirkulation eine wichtige Rolle. Die grundlegende Hypothese der Arbeitsgruppe ist, dass die Risikofaktoren des strömenden Blutes über ihren Kontakt mit dem Endothel zu einer Veränderung des perivaskulären Milieus führen und damit den Untergang von Gefäßen (Rarefizierung), interstitielle Fibrose und Organdysfunktion begünstigen. Bei diesen Fragestellungen konzentriert sich die Arbeit vor allem auf die intrazelluläre Signaltranskription. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit den intrazellulären Mechanismen, welche durch extrazelluläre Moleküle reguliert werden. Von den vielfältigen Signaltranskriptionssystemen wird insbesondere das Calcium/Proteinkinase C-System erforscht. Dieses System besteht aus einer Reihe von interessanten Isoformen (PKC-Isoformen). Es werden hierbei verschiedene Tiermodelle (Knockout-Mäuse, Zebrafische) eingesetzt. Daneben wird auch avanciertes Imaging (GFP-Fusionsproteine etc.) verwendet. Die wichtigen pathophysiologischen Gebiete der Arbeitsgruppe sind der Diabetes Mellitus und die Hypertonie. In den letzten Jahren sind grundlegende Erkenntnisse auf dem Gebiet der molekularen zellulären Mechanismen der diabetischen Nephropathie sowie des Gefäßwandumbaus bei Hypertonie erforscht worden. Von besonderer Bedeutung für die Arbeitsgruppe ist die Umsetzung der Befunde in die Klinik. Es werden deshalb Untersuchungen mit PKC-Inhibitoren bei den oben beschriebenen Krankheitsbildern durchgeführt.

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.)

Originalpublikationen

Achenbach J, Mengel M, Tossidou I, Peters I, Park JK, Haubitz M, Ehrlich JH, Haller H, Schiffer M. Parietal epithelia cells in the urine as a marker of disease activity in glomerular diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008;23(10):3138-3145

Alfa Cisse M, Louis K, Braun U, Mari B, Leitges M, Slack BE, Fisher A, Auburger P, Checler F, Vincent B. Isoform-specific contribution of protein

kinase C to prion processing. *Mol. Cell. Neurosci.* 2008;39(3):400-410

Ashton-Chess J, Giral M, Mengel M, Renaudin K, Foucher Y, Gwinner W, Braud C, Dugast E, Quillard T, Thebault P, Chiffolleau E, Braudeau C, Charreau B, Souillou JP, Brouard S. Tribbles-1 as a novel biomarker of chronic antibody-mediated rejection. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;19(6):1116-1127

- Aull-Watschinger S, Konstantin H, Demetriou D, Schillinger M, Habicht A, Hörl WH, Watschinger B. Pre-transplant predictors of cerebrovascular events after kidney transplantation. *Nephrol.Dial. Transplant.* 2008;23(4):1429-1435
- Bossi O, Gartsbein M, Leitges M, Kuroki T, Grossman S, Tennenbaum T. UV irradiation increases ROS production via PKCdelta signaling in primary murine fibroblasts. *J.Cell.Biochem.* 2008;105(1):194-207
- Burkhardt O, Hafer C, Langhoff A, Kaefer V, Kumar V, Welte T, Haller H, Fliser D, Kielstein JT. Pharmacokinetics of ertapenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing extended daily dialysis. *Nephrol.Dial. Transplant.* 2009;24(1):267-271
- Burkhardt O, Joukhadar C, Traunmüller F, Hadem J, Welte T, Kielstein JT. Elimination of daptomycin in a patient with acute renal failure undergoing extended daily dialysis. *J.Antimicrob.Chemother.* 2008;61(1):224-225
- Cameron AJ, Procyk KJ, Leitges M, Parker PJ. PKC alpha protein but not kinase activity is critical for glioma cell proliferation and survival. *Int.J.Cancer* 2008;123(4):769-779
- Chen R, Furman CA, Zhang M, Kim MN, Gereau RW, Leitges M, Gnegy ME. Protein kinase C{beta} is a critical regulator of dopamine transporter trafficking and regulates the behavioral response to amphetamine in mice. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 2009;328(3):912-920
- Clajus C, Becker JU, Stichtenoth DO, Wortmann J, Schwarz A, Kielstein JT. Acute kidney injury due to deferoxamine in a renal transplant patient. *Nephrol.Dial. Transplant.* 2008;23(3):1061-1064
- David S, Kumpers P, Seidler V, Biertz F, Haller H, Fliser D. Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease stage 5 on haemodialysis. *Nephrol.Dial. Transplant.* 2008;23(4):1370-1377
- de Groot K, Kuklik K, Bröcker V, Schwarz A, Gwinner W, Kreipe H, Haller H, Fliser D, Mengel M. Toll-Like Receptor 2 and Renal Allograft Function. *Am.J.Nephrol.* 2008;28(4):583-588
- Ehrich JH, Pape L, Schiffer M. Corticosteroid-resistant nephrotic syndrome with focal and segmental glomerulosclerosis : an update of treatment options for children. *Paediatr.Drugs* 2008;10(1):9-22
- Erdbruegger U, Grossheim M, Hertel B, Wyss K, Kirsch T, Woywodt A, Haller H, Haubitz M. Diagnostic role of endothelial microparticles in vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(12):1820-1825
- Fährmann M, Honisch S, Kaufhold MA, Leitges M, Beil W. Stringent time-dependent transregulation of calcium calmodulin kinase II (CaMKII) is implicated in anti-apoptotic control. *Biochim.Biophys. Acta - Mol Cel Res* 2008;1783(2):214-223
- Faulhaber-Walter R, Chen L, Oppermann M, Kim SM, Huang Y, Hiramatsu N, Mizel D, Kajiyama H, Zervas P, Briggs JP, Kopp JB, Schnermann J. Lack of A1 adenosine receptors augments diabetic hyperfiltration and glomerular injury. *J.Am.Soc. Nephrol.* 2008;19(4):722-730
- Feldt S, Batenburg WW, Mazak I, Maschke U, Wellner M, Kvakani H, Dechend R, Fiebeler A, Burckle C, Contrepas A, Jan Danser AH, Bader M, Nguyen G, Luft FC, Muller DN. Prorenin and renin-induced extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in monocytes is not blocked by aliskiren or the handle-region peptide. *Hypertension* 2008;51(3):682-688
- Fischer R, Dechend R, Qadri F, Markovic M, Feldt S, Herse F, Park JK, Gapelyuk A, Schwarz I, Zacharzowsky UB, Plehm R, Safak E, Heuser A, Schirde-

- wan A, Luft FC, Schunck WH, Muller DN. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and direct renin inhibition improve electrical remodeling in a model of high human renin hypertension. *Hypertension* 2008;51(2):540-546
- Galvez AS, Duran A, Linares JF, Pathrose P, Castilla EA, Abu-Baker S, Leitges M, Diaz-Meco MT, Moscat J. Protein kinase C ζ represses the interleukin-6 promoter and impairs tumorigenesis in vivo. *Mol.Cell.Biol.* 2009;29(1):104-115
- Gibson IW, Gwinner W, Bröcker V, Sis B, Riopel J, Roberts IS, Scheffner I, Jhangri GS, Mengel M. Peritubular capillaritis in renal allografts: prevalence, scoring system, reproducibility and clinicopathological correlates. *Am.J.Transplant.* 2008;8(4):819-825
- Goedecke VA, Clajus C, Burkhardt O, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Boger SM, Kielstein JT, Hiss M. Pharmacokinetics and dialysate levels of daptomycin given intravenously in a peritoneal dialysis patient. *Scand.J.Infect.Dis.* 2009;41(2):155-157
- Gratze P, Dechend R, Stocker C, Park JK, Feldt S, Shagdarsuren E, Wellner M, Gueler F, Rong S, Gross V, Obst M, Plehm R, Alenina N, Zenclussen A, Titze J, Small K, Yokota Y, Zenke M, Luft FC, Muller DN. Novel role for inhibitor of differentiation 2 in the genesis of angiotensin II-induced hypertension. *Circulation* 2008;117(20):2645-2656
- Gruber T, Fresser F, Jenny M, Uberall F, Leitges M, Baier G. PKC θ cooperates with atypical PKC ζ and PKC ι in NF- κ B transactivation of T lymphocytes. *Mol.Immunol.* 2008;45(1):117-126
- Grundmann M, Woywodt A, Kirsch T, Hollwitz B, Oehler K, Erdbruegger U, Haller H, Haubitz M. Circulating endothelial cells: a marker of vascular damage in patients with preeclampsia. *Am.J.Obstet. Gynecol.* 2008;198(3):317.e1-317.e5
- Gueler F, Rong S, Gwinner W, Mengel M, Bröcker V, Schön S, Greten TF, Hawlisch H, Polakowski T, Schnatbaum K, Menne J, Haller H, Shushakova N. Complement 5a Receptor Inhibition Improves Renal Allograft Survival. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2008;19(12):2302-2312
- Gueler F, Rong S, Mengel M, Park JK, Kiyan J, Kirsch T, Dumler I, Haller H, Shushakova N. Renal urokinase-type plasminogen activator (uPA) receptor but not uPA deficiency strongly attenuates ischemia reperfusion injury and acute kidney allograft rejection. *J.Immunol.* 2008;181(2):1179-1189
- Gwinner W, Hinzmann K, Erdbruegger U, Scheffner I, Bröcker V, Vaske B, Kreipe H, Haller H, Schwarz A, Mengel M. Acute Tubular Injury in Protocol Biopsies of Renal Grafts: Prevalence, Associated Factors and Effect on Long-Term Function. *Am.J.Transplant.* 2008;8(8):1684-1693
- Harja E, Chang JS, Lu Y, Leitges M, Zou YS, Schmidt AM, Yan SF. Mice deficient in PKC β and apolipoprotein E display decreased atherosclerosis. *FASEB J.* 2009;23(4):1081-1091
- Haubitz M. Rituximab. *Nephrologe* 2008;3(3):245-247
- Haubitz M. Cholesterinembolien. *Spektrum der Nephrologie* 2008;21:3-9
- Hering L, Herse F, Verlohren S, Park JK, Wellner M, Qadri F, Pijnenborg R, Staff AC, Huppertz B, Muller DN, Luft FC, Dechend R. Trophoblasts reduce the vascular smooth muscle cell proatherogenic response. *Hypertension* 2008;51(2):554-559
- Joshi J, Fernandez-Marcos PJ, Galvez A, Amanchy R, Linares JF, Duran A, Pathrose P, Leitges M, Canamero M, Collado M, Salas C, Serrano M, Moscat J, Diaz-Meco MT. Par-4 inhibits Akt and suppresses Ras-induced lung tumorigenesis. *EMBO J.* 2008;27(16):2181-2193

- Kaiser T, Damerow HC, Tenckhoff S, Finger A, Böttcher I, Hafer C, Schwarz A, Lüth JB, Schmidt Gürtler HS, Colucci G, Manns MP, Wedemeyer H, Tillmann HL. Kinetics of hepatitis C viral RNA and HCV-antigen during dialysis sessions: Evidence for differential viral load reduction on dialysis. *J.Med. Virol.* 2008;80(7):1195-1201
- Kayser D, Einecke G, Famulski KS, Mengel M, Sis B, Zhu LF, Halloran PF. Donor Fas is not necessary for T-cell-mediated rejection of mouse kidney allografts. *Am.J.Transplant.* 2008;8(10):2049-2055
- Kielstein JT, Martens-Lobenhoffer J, Vollmer S, Bode-Böger SM. L-Arginine, ADMA, SDMA, creatinine, MDRD formula: detour to renal function testing. *J.Nephrol.* 2008;21(6):959-961
- Kielstein JT, Salpeter SR, Buckley NS, Cooke JP, Fliser D. Two Cardiovascular Risk Factors in One? Homocysteine and Its Relation to Glomerular Filtration Rate. A Meta-Analysis of 41 Studies with 27,000 Participants. *Kidney Blood Press.Res.* 2008;31(4):259-267
- Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a novel marker of risk and a potential target for therapy in chronic kidney disease. *Curr.Opin. Nephrol.Hypertens.* 2008;17(6):609-615
- Kim SM, Eisner C, Faulhaber-Walter R, Mizel D, Wall SM, Briggs JP, Schnermann J. Salt sensitivity of blood pressure in NKCC1-deficient mice. *Am.J.Physiol. Renal Physiol.* 2008;295(4):F1230-8
- Kim SM, Theilig F, Qin Y, Cai T, Mizel D, Faulhaber-Walter R, Hirai H, Bachmann S, Briggs JP, Notkins AL, Schnermann JB. Dense Core Vesicle Proteins IA-2 and IA-2{beta} affect Renin Synthesis and Secretion through the {beta}-Adrenergic Pathway. *Am.J.Physiol.Renal Physiol.* 2008;10.1152/ajprenal.90543.2008
- Kiyan J, Haller H, Dumler I. The tyrosine phosphatase SHP-2 controls urokinase-dependent signaling and functions in human vascular smooth muscle cells. *Exp.Cell Res.* 2009;315(6):1029-1039
- Kliem V, Burg M, Haller H, Suwelack B, Abendroth D, Fritsche L, Fornara P, Pietruck F, Frei U, Donauer J, Lison AE, Michel U. Relationship of hepatitis B or C virus prevalences, risk factors, and outcomes in renal transplant recipients: analysis of German data. *Transplant.Proc.* 2008;40(4):909-914
- Kong L, Andrassy M, Chang JS, Huang C, Asai T, Szabolcs MJ, Homma S, Liu R, Zou YS, Leitges M, Yan SD, Ramasamy R, Schmidt AM, Yan SF. PKCbeta modulates ischemia-reperfusion injury in the heart. *Am.J.Physiol.Heart Circ.Physiol.* 2008;294(4):H1862-70
- Krückeberg J, Paulmann V, Fischer V, Haller H, Matthies HK. Elektronische Testverfahren als Bestandteil von Qualitätsmanagement und Dynamisierungsprozessen in der medizinischen Ausbildung. *GMS Med Inf Biom Epidemiol* 2008;4(2):Doc09
- Kümpers P, David S, Haubitz M, Hellpap J, Horn R, Bröcker V, Schiffer M, Haller H, Witte T. The Tie2 receptor antagonist Angiopoietin-2 facilitates vascular inflammation in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann.Rheum.Dis.* 2008;DOI: 10.1136/ard.2008.094664
- Kümpers P, Erdbrügger U, Grossheim M, Meyer GP, Hiss M, Gwinner W, Haller H, Haubitz M. Endothelial microparticles as a diagnostic aid in Churg-Strauss vasculitis-induced cardiomyopathy. *Clin.Exp.Rheumatol.* 2008;26(3 Suppl 49):S86-9
- Kümpers P, Horn R, Brabant G, Woywodt A, Schiffer M, Haller H, Haubitz M. Serum leptin and ghrelin correlate with disease activity in ANCA-

- associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(4):484-487
- Kümpers P, Koenecke C, Hecker H, Hellpap J, Horn R, Verhagen W, Buchholz S, Hertenstein B, Krauter J, Eder M, David S, Göhring G, Haller H, Ganser A. Angiotensin-2 predicts disease-free survival after allogeneic stem-cell transplantation in patients with high-risk myeloid malignancies. *Blood* 2008;112(5):2139-2148
- Kümpers P, Lukasz A, David S, Horn R, Hafer C, Faulhaber-Walter R, Fliser D, Haller H, Kielstein JT. Excess circulating angiotensin-2 is a strong predictor of mortality in critically ill medical patients. *Crit.Care* 2008;12(6):R147
- Kunzendorf U, Krämer BK, Arns W, Braun J, Grossmann J, Pietruck F, Schmidt-Gayk H, Schwarz A, Ziegler E, Sperschneider H, Wüthrich RP, Nonnast-Daniel B, Schindler R, Renders L. Bone disease after renal transplantation. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2008;23(2):450-458
- Letschka T, Kollmann V, Pfeifhofer-Obermair C, Lutz-Nicoladoni C, Obermair GJ, Fresser F, Leitges M, Hermann-Kleiter N, Kaminski S, Baier G. PKC-theta selectively controls the adhesion-stimulating molecule Rap1. *Blood* 2008;112(12):4617-4627
- Lorenzen J, Shah R, Biser A, Staicu SA, Niranjana T, Garcia AM, Gruenwald A, Thomas DB, Shatat IF, Supe K, Woroniecki RP, Susztak K. The role of osteopontin in the development of albuminuria. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2008;19(5):884-890
- Lovric S, Erdruegger U, Kümpers P, Woywodt A, Koenecke C, Wedemeyer H, Haller H, Haubitz M. Rituximab as rescue therapy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: single centre experience with 15 patients. *Nephrol.Dial. Transplant.* 2009;24(1):179-185
- Lüders S, Schrader J, Berger J, Unger T, Zidek W, Böhm M, Middeke M, Motz W, Lübcke C, Gansz A, Brokamp L, Schmieder RE, Trenkwalder P, Haller H, Dominiak P, PHARAO study group. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure - a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J.Hypertens.* 2008;26(7):1487-1496
- Lukasz A, Hellpap J, Horn R, Kielstein JT, David S, Haller H, Kümpers P. Circulating angiotensin-1 and angiotensin-2 in critically ill patients: development and clinical application of two new immunoassays. *Crit.Care* 2008;12(4):R94
- Ma J, Schmidt BM, Poulev A, Raskin I. Determination of triptolide in root extracts of *Tripterygium wilfordii* by solid-phase extraction and reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Phytochem.Anal.* 2008;19(4):348-352
- Martens-Lobenhoffer J, Kielstein JT, Oye C, Bode-Böger SM. Validated high performance liquid chromatography-UV detection method for the determination of daptomycin in human plasma. *J.Chromatogr.B.Analyt Technol.Biomed.Life.Sci.* 2008;875(2):546-550
- Melk A, Schmidt BM, Braun H, Vongwiwatana A, Urmson J, Zhu LF, Rayner D, Halloran PF. Effects of donor age and cell senescence on kidney allograft survival. *Am.J.Transplant.* 2009;9(1):114-123
- Mengel M, Bock O, Priess M, Haller H, Kreipe H, Gwinner W. Expression of pro- and antifibrotic genes in protocol biopsies from renal allografts with interstitial fibrosis and tubular atrophy. *Clin. Nephrol.* 2008;69(6):408-416
- Menne J. Deutsche Ärzte erproben neues Gerät : Ein Schrittmacher zur Hochdrucktherapie? *MMW Fortschr.Med.* 2008;150(36-37):6

- Menne J, Farsang C, Deak L, Klebs S, Meier M, Handrock R, Sieder C, Haller H. Valsartan in combination with lisinopril versus the respective high dose monotherapies in hypertensive patients with microalbuminuria: the VALERIA trial. *J.Hypertens.* 2008;26(9):1860-1867
- Molnar GA, Lindschau C, Dubrovska G, Mertens PR, Kirsch T, Quinkler M, Gollasch M, Wresche S, Luft FC, Muller DN, Fiebeler A. Glucocorticoid-Related Signaling Effects in Vascular Smooth Muscle Cells. *Hypertension* 2008;51(5):1372-1378
- Nakamura M, Struck M, Roser F, Vorkapic P, Samii M. Olfactory groove meningiomas: clinical outcome and recurrence rates after tumor removal through the frontolateral and bifrontal approach. *Neurosurgery* 2008;62(6 Suppl 3):1224-1232
- Njau F, Wittkop U, Rohde M, Haller H, Klos A, Wagner AD. In vitro neutralization of tumor necrosis factor- α during Chlamydia pneumoniae infection impairs dendritic cells maturation/function and increases chlamydial progeny. *FEMS Immunology & Medical Microbiology* 2009;55(2):215-225
- Oppermann M, Friedman DJ, Faulhaber-Walter R, Mizel D, Castrop H, Enjyoji K, Robson SC, Schnermann J. Tubuloglomerular feedback and renin secretion in NTPDase1/CD39-deficient mice. *Am.J.Physiol.Renal Physiol.* 2008;294(4):F965-70
- Ott C, Schlaich MP, Harazny J, Schmidt BM, Michelson G, Schmieder RE. Effects of angiotensin II type 1-receptor blockade on retinal endothelial function. *J.Hypertens.* 2008;26(3):516-522
- Ott C, Schlaich MP, Schmidt BM, Titze SI, Schaufele T, Schmieder RE. Rosuvastatin improves basal nitric oxide activity of the renal vasculature in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2008;196(2):704-711
- Pape L, Ahlenstiel T, Kreuzer M, Drube J, Froede K, Franke D, Ehrlich JH, Haubitz M. Early erythropoietin reduced the need for red blood cell transfusion in childhood hemolytic uremic syndrome-a randomized prospective pilot trial. *Pediatr.Nephrol.* 2009;24(5):1061-1064
- Park JK, Ronkina N, Höft A, Prohl C, Menne J, Gaestel M, Haller H, Meier M. Deletion of MK2 signalling in vivo inhibits small Hsp phosphorylation but not diabetic nephropathy. *Nephrol.Dial. Transplant.* 2008;23(6):1844-1853
- Potok MA, Cha KB, Hunt A, Brinkmeier ML, Leitges M, Kispert A, Camper SA. WNT signaling affects gene expression in the ventral diencephalon and pituitary gland growth. *Dev.Dyn.* 2008;237(4):1006-1020
- Poussin MA, Leitges M, Goldfine H. The ability of *Listeria monocytogenes* PI-PLC to facilitate escape from the macrophage phagosome is dependent on host PKC β . *Microb.Pathog.* 2009;46(1):1-5
- Prpic I, Haller H, Petrovic O, Krajina R, Vukelic P, Vukelic-Sarunic A. Regionalizacija neonatalnog intenzivnog liječenja. Rezultati i iskustva Klinike za ginekologiju i porodni tvo KBC-a Rijeka. *Lijec. Vjesn.* 2008;130(1-2):30-34
- Schiffer L, Bethunaickan R, Ramanujam M, Huang W, Schiffer M, Tao H, Madaio MM, Bottinger EP, Davidson A. Activated renal macrophages are markers of disease onset and disease remission in lupus nephritis. *J.Immunol.* 2008;180(3):1938-1947
- Schiffer M, Park JK, Tossidou I, Bartels J, Shushakova N, Menne J, Fliser D. Erythropoietin Prevents Diabetes-Induced Podocyte Damage. *Kidney Blood Press.Res.* 2008;31(6):411-415
- Schlaich MP, Schmitt D, Ott C, Schmidt BM, Schmieder RE. Basal nitric oxide synthase activity is

- a major determinant of glomerular haemodynamics in humans. *J.Hypertens.* 2008;26(1):110-116
- Schmitt R, Coca S, Kanbay M, Tinetti ME, Cantley LG, Parikh CR. Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Am.J.Kidney Dis.* 2008;52(2):262-271
- Schmitt R, Marlier A, Cantley LG. Zsg Expression during Aging Suppresses Proliferation after Kidney Injury. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2008;19(12):2375-2383
- Schölmerich J, Haller H. Was ist gesichert in der Therapie 2008 : Bewährtes und Neues aus Schwerpunkten der Inneren Medizin. *Internist (Berl)* 2008;49(12):1413-1414
- Schrader J, Lüders S, Diener HC, Haller H, Schmieder RE, Wahle K, Smolka W, Jung C, Bestehorn K. Effekte der antihypertensiven Langzeittherapie mit Losartan auf den Blutdruck und die kognitive Funktion bei Patienten mit essentieller Hypertonie und weiteren zerebrovaskulären Risikofaktoren (AWARE-Beobachtungsstudie). *Med.Klin.(Munich)* 2008;103(7):491-499
- Schwarz A, Hiss M, Gwinner W, Becker T, Haller H, Keberle M. Course and relevance of arteriovenous fistulas after renal transplant biopsies. *Am.J.Transplant.* 2008;8(4):826-831
- Sommer K, Njau F, Wittkop U, Thalmann J, Bartling G, Wagner A, Klos A. Identification of high- and low-virulent strains of *Chlamydia pneumoniae* by their characterization in a mouse pneumonia model. *FEMS Immunol.Med.Microbiol.* 2009;55(2):206-214
- Stavroulaki M, Kardassis D, Chatzaki E, Sakellaris G, Lindschau C, Haller H, Tosca A, Krasagakis K. Exposure of normal human melanocytes to a tumor promoting phorbol ester reverses growth suppression by transforming growth factor beta. *J.Cell.Physiol.* 2008;214(2):363-370
- Stepanova V, Lebedeva T, Kuo A, Yarovi S, Tkachuk S, Zaitsev S, Bdeir K, Dumler I, Marks MS, Parfyonova Y, Tkachuk VA, Higazi AA, Cines DB. Nuclear translocation of urokinase-type plasminogen activator. *Blood* 2008;112(1):100-110
- Stolley MR, Fitzgibbon ML, Schiffer L, Sharp LK, Singh V, Van Horn L, Dyer A. Obesity Reduction Black Intervention Trial (ORBIT): Six-month Results. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17(1):100-106
- Strüber M, Warnecke G, Hafer C, Goudeva L, Fegbeutel C, Fischer S, Gottlieb J, Avsar M, Simon AR, Haverich A. Intentional ABO-incompatible lung transplantation. *Am.J.Transplant.* 2008;8(11):2476-2478
- Tkachuk N, Kiyan J, Tkachuk S, Kiyan R, Shushakova N, Haller H, Dumler I. Urokinase induces survival or pro-apoptotic signal in human mesangial cells depending on the apoptotic stimulus. *Biochem.J.* 2008;415(2):265-273
- Tossidou I, Dangers M, Koch A, Brandt DT, Schiffer M, Kardinal C. Tyrosine phosphatase SHP-2 is a regulator of p27(Kip1) tyrosine phosphorylation. *Cell.Cycle* 2008;7(24):3858-3868
- Ueno T, Habicht A, Clarkson MR, Albin MJ, Yamaura K, Boenisch O, Popoola J, Wang Y, Yagita H, Akiba H, Ansari MJ, Yang J, Turka LA, Rothstein DM, Padera RF, Najafian N, Sayegh MH. The emerging role of T cell Ig mucin 1 in alloimmune responses in an experimental mouse transplant model. *J.Clin.Invest.* 2008;118(2):742-751
- Warncke J, David S, Kümpers P, Opherl JP, Haller H, Fliser D. A hibernating kidney - ischemic preconditioning in a renal transplant recipient with a proximal stenosis of the iliac artery. *Clin.Nephrol.* 2008;70(2):168-171
- Waschbisch A, Wintterle S, Lochmüller H, Walter MC, Wischhusen J, Kieseier BC, Wiendl H. Human

- muscle cells express the costimulatory molecule B7-H3, which modulates muscle-immune interactions. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3600-3608
- Wenzel K, Haase H, Wallukat G, Derer W, Bartel S, Homuth V, Herse F, Hubner N, Schulz H, Janczikowski M, Lindschau C, Schroeder C, Verlohren S, Morano I, Muller DN, Luft FC, Dietz R, Dechend R, Karczewski P. Potential relevance of alpha(1)-adrenergic receptor autoantibodies in refractory hypertension. *PLoS ONE* 2008;3(11):e3742
- Wittkop U, Peppmueller M, Njau F, Leibold W, Klos A, Krause-Opatz B, Hudson AP, Zeidler H, Haller H, Wagner AD. Transmission of *Chlamydia pneumoniae* from dendritic cells to macrophages does not require cell-to-cell contact in vitro. *J.Microbiol.Methods* 2008;72(3):288-295
- Woywodta A, Meiera M, Kaiser D, Schneider G, Haller H, Hiss M. In-center intermittent peritoneal dialysis: retrospective ten-year single-center experience with thirty consecutive patients. *Perit.Dial.Int.* 2008;28(5):518-526
- Yuan X, Paez-Cortez J, Schmitt-Knosalla I, D'Addio F, Mfarrej B, Donnarumma M, Habicht A, Clarkson MR, Iacomini J, Glimcher LH, Sayegh MH, Ansari MJ. A novel role of CD4 Th17 cells in mediating cardiac allograft rejection and vasculopathy. *J.Exp.Med.* 2008;205(13):3133-3144
- Zorn CN, Keck S, Hendriks RW, Leitges M, Freudenberg MA, Huber M. Bruton's tyrosine kinase is dispensable for the Toll-like receptor-mediated activation of mast cells. *Cell.Signal.* 2009;21(1):79-86
- Übersichtsarbeiten**
- Haller H. Effective management of hypertension with dihydropyridine calcium channel blocker-based combination therapy in patients at high cardiovascular risk. *Int.J.Clin.Pract.* 2008;62(5):781-790
- Kielstein JT, Fliser D. Diuretika - tubuläre Wirkmechanismen und nephrologische Indikationen. *Nephrologe* 2008;3(5):384-393
- Kielstein JT, Sydow K. Glomerular Filtration and Coronary Flow: Is ADMA the Faucet Regulating Both? *Am.J.Hypertens.* 2008;21(6):601-602
- Kümpers P, Tiede A, Kirschner P, Girke J, Ganser A, Peest D. Legionnaires' disease in immunocompromised patients: a case report of *Legionella longbeachae pneumoniae* and review of the literature. *J.Med.Microbiol.* 2008;57(Pt 3):384-387
- Laskarin G, Redzovic A, Rubesa Z, Mantovani A, Allavena P, Haller H, Vlastelic I, Rukavina D. Decidual natural killer cell tuning by autologous dendritic cells. *Am.J.Reprod.Immunol.* 2008;59(5):433-445
- Menne J, Haller H. Fixed-dose lercanidipine/enalapril for hypertension. *Drugs Today (Barc)* 2008;44(4):261-270
- Peest D, Haubitz M. Klinik und Therapie der AL-Amyloidose. *Nephrologe* 2008;3(4):291-296
- Schmidt BM. Rapid non-genomic effects of aldosterone on the renal vasculature. *Steroids* 2008;73(9-10):961-965
- Schmitt R, Cantley LG. The impact of aging on kidney repair. *Am.J.Physiol.Renal Physiol.* 2008;294(6):F1265-72
- Skoberne A, Konieczny A, Schiffer M. Glomerular Epithelial Cells in the Urine: what has to be done to make them Worthwhile? *Am.J.Physiol.Renal Physiol.* 2009;296(2):F230-241
- Wagner AD. Das entzündliche Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS). *Z.Rheumatol.* 2008;67(4):284-289
- Wagner AD, Kirchhoff TD. SAPHO-Syndrom. *Aktuelle Rheumatologie* 2008;33(2):102-107

Buchbeiträge, Monografien

Haller H. Renal Damage and hypertension: mechanisms of renal end-organ damage. In: Mancia G, European Society of Hypertension. [Hrsg.]: Manual of hypertension of the European Society of Hypertension. - Abingdon: Informa healthcare, 2008.

Haubitz M. Vaskulitiden und Systemerkrankungen. In: Risler T, Kühn K, Alscher DM. [Hrsg.]: Facharzt Nephrologie.-1. Aufl.-München u.a.: Elsevier, Urban & Fischer, 2008.-S.417-505- (Facharzt-Reihe)

Abstracts

2008 wurden 74 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Schiffer, Mario (PD Dr. med.): Molekulare Mechanismen der Proteinurie: Extrazelluläre und intrazelluläre Modifikation der TGF- α vermittelten Signaltransduktion in Podozyten.

Meier, Matthias (PD Dr. med.): Molekulare Mechanismen der diabetischen Nephropathie - spielt PKC-Isoform-Spezifität eine Rolle?

Promotionen

Clajus, Christian (Dr.med.): Die Rolle von uPAR beim akuten Nierenversagen und bei der akuten Nierentransplantat-Abstoßung im Mausmodell.

Njau, Florence (Dr.med.): The role of TNF-alpha and indoleamine 2,3-dioxygenase in the control of Chlamydia pneumoniae by dendritic cells and characterization of chlamydial strains in a mouse pneumonia model.

Rosenthal, Karen (Dr.med.): Entwicklung einer neuen Methode zur Detektion und spezifischen Analyse Chlamydia trachomatis-infizierter Wirtszellen mittels Durchflusssytometrie.

Schäfer, Irini (Dr.rer.nat): Pathomechanismen der Fokal Segmentalen Glomerulosklerose (FSGS): Charakterisierung von Survival- und Apoptose-Signalwegen.

Schöpke, Timo (Dr.med.): Pharmakokinetik von Metropenem, Vancomycin und Levofloxaqin bei Patienten mit akutem Nierenversagen auf der Intensivstation unter Behandlung mit Extended daily dialysis.

Zheng, Wen (Dr.med.): Einfluss von Statinen auf den renalen Ischämie-Reperfusionsschaden.

Diplome

Teng, Beina (Dipl.-Biol.): Regulation der Adaptor-moleküle CD2AP/CIN85 und der Einfluss auf die Signaltransduktion in Podozyten.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Haller, Hermann (Prof. Dr. med.): Deutsche Forschungsgemeinschaft, Fachkollegium; BMBF - Wissenschaftlicher Ausschuss; Ernst-Solvay-Stiftung.

Kielstein, Jan (PD Dr. med): NDT (Nephrology, Dialysis, Transplantation), Teil-Herausgeber NDT educational.

Klinik für Pneumologie

■ Direktor: Prof. Dr. Tobias Welte

Tel.: 0511 / 532-3531 • E-Mail: welte.tobias@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/pneumo.html

Forschungsprofil

Die Abteilung Pneumologie deckt klinisch alle Teilbereiche der Pneumologie einschließlich der pneumologischen Infektiologie und Onkologie ab und ist wesentlich im Bereich der internistischen Intensivmedizin tätig.

Wissenschaftlich ist die Abteilung vor allem in folgenden Teilbereichen tätig:

- Akute und chronische bronchopulmonale Infektionen und Sepsis
- Pharmakokinetik und -dynamik von Antibiotika und Zytostatika
- Kardiopulmonale Interaktion, vor allem pulmonale Hypertonie
- Pathiophysiologie obstruktiver Atemwegserkrankungen, schweres Asthma
- Neue antikörperbasierte Therapiekonzepte des Bronchialcarcinoms
- Lungentransplantation

Schwerpunkt der infektiologischen Forschung sind Pathomechanismen der akuten bronchopulmonalen Infektion und der Sepsis. Hierzu besteht in Zusammenarbeit mit dem Helmholtz Zentrum für Infektiologie (HZI) ein Forschungsprojekt im Rahmen der BMBF Initiative „Innate Immunity“ mit dem Schwerpunkt proteomischer Analyse zur Identifizierung von Risikopatienten mit Sepsis und Pneumonie. In einem DFG-geförderten Projekt wird die Bedeutung von MAP-Kinasen in der posttraumatischen Immunsuppression in Kooperation mit Prof. Dr. Riedemann (Jena) untersucht (PD Dr. U. Maus). Im Rahmen des SFB 587, Teilprojekt A12 werden in Zusammenarbeit mit dem Forschungszentrum Borstel im Infektionsmodell der Maus Mechanismen der pulmonalen Infektabwehr mykobakterieller und bakterieller Krankheitserreger untersucht (PD Dr. U. Maus).

In einer Reihe von Projekten werden - in Zusammenarbeit mit dem CDC in Atlanta - Resistenzmechanismen von Pneumokokken untersucht und Strategien der Resistenzreduktion durch den Einsatz neuer Impfstoffe gefördert.

O. Burkhardt arbeitet in enger Kooperation mit der Pharmakologie zur Pharmakokinetik und – dynamik neuer Antibiotika.

Pathomechanismen obstruktiver Atemwegserkrankungen stehen – in enger Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer Institut Hannover – im Mittelpunkt der molekularen Pneumonie. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf neuroimmunologischen Mechanismen.

M. Hoepfer ist leitet den Forschungsbereich pulmonale Hypertonie eigenverantwortlich und ist federführend an einer Reihe großer Therapiestudien beteiligt. H. Golpon ist im Rahmen des EU Forsdchungsverbundes Pulmotension mit einem Projekt zur Bedeutung von Apoptose und Phagozytose für die Entstehung der pulmonalen Hypertonie beteiligt und arbeitet in Rebirth am Einsatz von Progenitorzellen für den Endothelzellersatz.

N. Dickgreber ist in Zusammenarbeit mit der Abt. Hämatologie/Onkologie federführend an der Entwicklung neuer Chemotherapeutika für das Bronchialkarzinom beteiligt. Zunehmend ist die Abt. Pneumologie hier in die Arzneimittelentwicklung involviert und an Phase I und II Studien beteiligt.

Das Lungentransplantationprogramm (J. Gottlieb, in enger Zusammenarbeit mit der Klinik für Herz-/Thorax- und Gefäßchirurgie) beschäftigt sich mit Fragen der chronischen Transplantatabstoßung, im Rahmen der klinischen Forschergruppe Lungentransplantation wurde ein Surveillancecebiopsieprogramm etabliert. Die Pneumologie ist wesentlich am Antrag für ein integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation beteiligt. Als Bridging-to-transplant Verfahren wird klinisch und experimentell am Konzept eines Lungenersatzverfahrens gearbeitet.

T. Welte ist federführender Antragsteller des vom BMBF genehmigten klinischen Studienzentrums Hannover (KS-MHH). Er ist zudem Vorstand des Kompetenznetzwerks ambulante Pneumonie (CAPNETZ), das im Dezember 2007 in eine Stiftung übergeführt wurde. Die Geschäftsführung von CAPNETZ-Stiftung wechselt am 01.02.2008 von Ulm nach Hannover.

Forschungsprojekte

Mechanismen der protektiven Immunität gesunder Lungen gegenüber inhalierten bakteriellen und mykobakteriellen Krankheitserregern

Im Rahmen unserer Projektbeteiligung am Sonderforschungsbereich SFB 587 der Lunge (PD Dr. U. Maus, Prof. Dr. T. Welte) konnten wir neue Aspekte zur protektiven Immunität einer gesunden Lunge gegenüber inhalierten bakteriellen Erregern erarbeiten. So konnten wir im Modell der chronischen Infektion der Lunge mit *Mycobacterium bovis* BCG bzw. *M. tuberculosis* (Kooperation mit Prof. Dr. S. Ehlers, Forschungszentrum Borstel) zeigen, dass die neutralen Serinproteasen Kathepsin G (CG) und Neutrophil-elastase (NE) wichtige Effektormoleküle in der pulmonalen Infektabwehr inhalierter mykobakterieller Erreger sind. So zeigten Kathepsin G knockout Mäuse nach Infektion mit *M. tuberculosis* im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen eine signifikant erhöhte Mortalität. Auch im Modell der akuten Infektion der Lunge mit *S. pneumoniae* konnten wir klare Hinweise dafür erarbeiten, dass inflammatorisch rekrutierte Exsudatmakrophagen und nicht etwa residente Alveolarmakrophagen eine zentrale Bedeutung für die Beseitigung pneumonischer, konsolidierter Infiltrate zur Wiederherstellung der Lungenhomöostase haben. Wir konnten zeigen, dass die *S. pneumoniae*-induzierte inflammatorische Makrophagenmobilisierung über Bindung des Monozyten-rekrutierenden Chemokins CCL2 an seinen Rezeptor CCR2 verläuft, welches zur Aktivierung der downstream von CCR2 agierenden Phosphatidylinositol 3-kinase γ (PI3K γ) führt. Sowohl die Inhibition als auch die Blockade von CCR2 oder der ‚downstream‘ agierenden PI3K γ führte regelhaft zur massiven Störung pulmonaler Reparaturmechanismen im Verlauf der Pneumokokken-Pneumonie. Demgegenüber bedingte eine verstärkte pulmonale mononukleäre Phagozytenrekrutierung eine verbesserte Erregerelimination als auch eine beschleunigte „resolution/repair“-Phase im Verlauf der Pneumonie. Weiterführende Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe in knochenmarktransplantierten chimären Mäusen konnten darüber hinaus zeigen, daß die Infektion der Lunge mit *S. pneumoniae* einen Austausch des residenten Alveolarma-

krophagenpools gegen neu rekrutierte Exsudatmakrophagen mit beschleunigter Kinetik triggert, und dieser Prozess sowohl durch Apoptose/Nekrose-Induktion sowohl in residenten Alveolarmakrophagen als auch neu rekrutierten Exsudatmakrophagen einhergeht. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen beabsichtigen wir nunmehr, die Mechanismen der Infektabwehr chronisch vorgeschädigter Lungen gegenüber inhalierten pathogenen Erregern im Detail zu untersuchen.

■ Projektleitung: PD Dr. U. Maus, Prof. Dr. T. Welte; Förderung: DFG-SFB 587

Weitere Forschungsprojekte

EU-Framework Pulmotension; FP6-2004-LifeScihealth 5. Workpackage C1: In vitro models to study vascular cell proliferation in plexiform lesions

■ Projektleitung: Dr. H. Golpon; Förderung: European Union

Endothelzellen im Scherfeld DFG-Transregio 37, Teilprojekt B4

■ Projektleitung: Dr. H. Golpon; Förderung: DFG

Lysosomaler Zysteinproteasen (Kathepsine) als Komponenten in der Abwehr mykobakterieller Infektionen der Lunge

■ Projektleitung: Priv. Doz. Dr. U. Maus, Prof. Dr. T. Welte; Förderung: DFG SFB 587 Projekt A12

Physiologische und therapeutische Bedeutung des Peptid- und Pharmakatransporters PEPT2 in den Atemwegen

■ Projektleitung: Prof. Dr. D. Groneberg; Förderung: DFG GR2014/2-1

Funktionelle Bedeutung von lysosomalen Proteinasen bei der allergischen Atemwegsentzündung

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: DFG GR 1441 TP5

Funktionelle Rolle von VIP/PACAP-Rezeptoren beim allergischen Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Prof. Dr. D. Groneberg; Förderung: DFG SFB587-B13

Die Interaktion zwischen allergischer Entzündung und pulmonalem Surfactant-System beim Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Prof. Dr. J. Hohlfeld; Förderung: DFG SFB 587 Projekt B8

Role of lung collectins surfactant protein A and D in toll-like-receptor agonist modulated allergic inflammation

■ Projektleitung: Prof. Dr. J. Hohlfeld; Förderung: DFG GR 1441

Funktionelle Charakterisierung von Cathepsin K und Cathepsin L in Lungenfibroblasten

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: DFG (We 2292/2-1 und 2-2)

The impact of MAPK inhibition on lung innate immunity and outcome in a new model of acute trauma/hemorrhage and subsequent pneumococcal pneumonia”

■ Projektleitung: PD Dr. Ulrich Maus; Förderung: DFG-Einzelförderung (MA 2583)

Compartment-specific gene- and protein-expression during early phases of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Kooperationspartner: B. Schlegelberger B, Molekularpathologie; Förderung: DFG (Klinische Forschergruppe 123)

Central project B: Service Unit for lung specimen Aufbau einer Datenbank und Probenasservierung (BAL, Biopsien, Bürstenzytologien) nach Lungentransplantation und Entwicklung eine surveillance-Programms

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: DFG (Klinische Forschergruppe 123)

Pneumonia Research Network PROGRESS, Project C6: Local and systemic transcriptomic patterns of inflammation during progression from pneumonia to sepsis

■ Projektleitung: PD Dr. Ulrich Maus; Förderung: BMBF (Programm Innate Immunity)

CAPNETZ: Community Acquired Pneumonia Netzwerk, Prospektive Beobachtungsstudie

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: BMBF (Kompetenznetzwerk ambulant erworbene Pneumonie)

Explorative, multizentrische, offene steady-state Pharmakokinetik/Pharmakodynamik- Phase IV-Substudie der CAPNETZ-Studie: Pharmakokinetisch/pharmakodynamische Parameter (PK/PD-Indizes) zur Optimierung der antibiotischen Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie bei älteren Patienten

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: BMBF (Kompetenznetzwerk ambulant erworbene Pneumonie)

MAXSEP: Prospektive, randomisierte, offene, multizentrische Studie zum Einfluss einer empirischen antibiotischen Monotherapie mit Meropenem (Meronem®) versus einer Kombinationstherapie mit Moxifloxacin (Avalox®) auf die Organfunktion von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: BMBF

Nicht invasive Beatmung bei Patienten mit schwerer COPD

■ Projektleitung: Dr. T. Köhnlein, Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Deutsche Lungenstiftung

Einfluß der Effluxpumpe auf die Mutationsrate der „Quinolone-resistance determining region“ bei Pneumokokken

■ Projektleitung: PD Dr. Mathias Pletz; Förderung: ARGUS Stiftung

Qualitätssicherung Mukoviszidose

■ Projektleitung: Dr. T. Köhnlein; Förderung: Mukoviszidose e.V

Funktion mononukleärer Phagozyten in der Frühphase der mykobakteriellen Infektion der Lunge

■ Projektleitung: PD Dr. Ulrich Maus; Förderung: Niedersächsischer Verein zur Bekämpfung der Tuberkulose e. V.

Assoziation zwischen biologischer Fitness von Pneumokokken und klinischem Verlauf bei ambulant erworbener Pneumonie – Analyse der CAPNETZ Stammsammlung

■ Projektleitung: PD Dr. Mathias Pletz; Förderung: MD/PhD Programm

Biologische Fitness fluorchinolonresistenter Pneumokokken

■ Projektleitung: PD Dr. Mathias Pletz; Förderung: MD/PhD Programm

A multi-national, multi-center, double-blind, randomized, parallel group study to compare the safety and efficacy of 200 mg PAR-101 taken q 12h with 125 mg Vancomycin taken for q6h for ten days in subjects with Clostridium difficile-associated diarrhea

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Industrie

An Open-Label Phase Followed by a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase in a Study Designed to Evaluate Intravenous 2-O, 3-O Desulfated Heparin (ODSH) in Subjects with Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Industrie

Klinische Prüfung zur Dosisfindung und zur Bestimmung der Sicherheit und der Wirkungen von SCH 527123 bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Industrie

BOLD-Studie (Burden of Obstructive Lung Disease), II. Teil. Auftrag: WHO, eine Prävalenzanalyse der chronisch obstruktiven Bronchitis (COPD) im Rahmen der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte, Dr. H. Geldmacher; Förderung: Industrie

Hannover Pro II – Antibiotikaverordnungen bei Patienten mit Atemwegsinfektionen in hausärztlichen Praxen unter Berücksichtigung des Procalcitonins als zusätzlicher Parameter

■ Projektleitung: PD Dr. O. Burkhardt, Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Industrie

Monozentrische, prospektive, offene Studie zur Untersuchung der „steady state“-Pharmakokinetik von Tigecyclin im Plasma, im ELF und in Alveolarmakrophagen bei Intensivpatienten mit tiefer Atemwegsinfektion

■ Projektleitung: PD Dr. O. Burkhardt, Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Industrie

Monozentrische, prospektiv durchgeführte Studie zur Untersuchung der „steady state“-Pharmakokinetik von Caspofungin im Plasma, im ELF und in Alveolarmakrophagen bei beatmeten Intensivpatienten mit neu aufgetretenem Fieber und radiologisch nachgewiesener Lungeninfiltration unter Immunsuppression

■ Projektleitung: PD Dr. O. Burkhardt, Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Industrie

Monozentrische, prospektiv durchgeführte Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Voriconazol nach einmaliger und wiederholter intravenöser Gabe von 2x 4 mg/kg pro Tag bei niereninsuffizienten Patienten mit Geniusdialyse- oder CVVH-Therapie unter besonderer Berücksichtigung einer möglichen Kumulation des Lösungsvermittlers SBEDC

■ Projektleitung: PD Dr. O. Burkhardt, Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Industrie

Klinische Prüfungen zur Wirksamkeit verschiedener Arzneimittel bei Patienten mit Atemwegserkrankungen

■ Projektleitung: Prof. Dr. J. Hohlfeld; Förderung: Industrie

MUKO-D-GSH-4 (Glutathione) EUDRACT NUMBER: 2005-003870-88: Inhalation von Glutathion bei Mukoviszidose

■ Projektleitung: Dr. T. Köhnlein; Förderung: Mukoviszidose e.V.

CTBM100C2302 (Tobramycin). Inhalation von Tobi versus Tobramycin dry powder

■ Projektleitung: Dr. T. Köhnlein; Förderung: Novartis GmbH

Klinischer Verlauf des Alpha-1 Antitrypsin-Mangels. Fragebogen-Umfrage

■ Projektleitung: Dr. T. Köhnlein

COMPASS-II Studie: Phase-IV-Studie zur Evaluation der Sicherheit und Effektivität der Kombinationstherapie Sildenafil/Bosentan bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie. Plazebo-kontrollierte, multizentrische Studie

■ Projektleitung: Prof. Dr. med. M. Hoeper; Förderung: Industrie

**Pfizer A1481243: Phase-IV-Studie zur Evaluation der Sicherheit und Effektivität der Kombinations-
therapie Bosentan/Sildenafil bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie. Plazebo-
kontrollierte, multizentrische Studie**

■ Projektleitung: Prof. Dr. med. M. Hoepfer; Förderung: Industrie

**BAY 63 2521: Phase-II-Studie zur Evaluation der Sicherheit des sGC-Stimulators BAY 63-2521 bei
Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie. Offene, multizentrische Studie**

■ Projektleitung: Prof. Dr. med. M. Hoepfer; Förderung: Industrie

**Imatinib bei PAH: Phase-II-Studie zur Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit von Imatinib bei
Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie. Plazebo-kontrollierte, multizentrische Studie**

■ Projektleitung: Prof. Dr. med. M. Hoepfer; Förderung: Industrie

**Prograf® In the Treatment of recurrent-ongoing Acute Rejection and Bronchiolitis Obliterans
Syndrome (BOS) After Lung Transplantation**

■ Projektleitung: Prof. Dr. med. T. Welte, Dr. med. J. Gottlieb; Förderung: Industrie

Immunsuppressive Therapie mit Certican® (Everolimus) nach Lungentransplantation

■ Projektleitung: Prof. Dr. med. T. Welte, Dr. med. J. Gottlieb; Kooperationspartner: PD Dr. med. M. Strüber, Abt. Thorax-Herz-Gefäßchirurgie; Förderung: Industrie

Telekommunikation über Mobiltelefone in der Nachsorge nach Lungentransplantation

■ Projektleitung: Dr. J. Gottlieb; Förderung: Industrie

Vibration Response Imaging bei Lungentransplantationspatienten

■ Projektleitung: Dr. J. Gottlieb J, I. Bodmann; Förderung: Industrie

Extrakorporale Photopherese bei Patienten mit BOS nach Lungentransplantation

■ Projektleitung: Dr. T. Fuehner, Dr. J. Gottlieb; Förderung: Industrie

**Multicenter Studie zur Feststellung der Leistung des IBV Valve Systems bei der Behandlung des
schweren Emphysem**

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte, Dr. J. Gottlieb; Förderung: Industrie

Characterization of Bronchiolitis-obliterated syndrome (BOS) following Lung Transplantation

■ Projektleitung: Dr. J. Gottlieb, Claudia de Wall; Förderung: IFB-Tx

**Prospective randomized trial to compare a twice daily to a once daily administration of the
tacrolimus in lung transplanted patients**

■ Projektleitung: Dr. J. Gottlieb, Christine Knuth; Förderung: IFB-Tx

Microbiome

■ Projektleitung: Dr. T. Fuehner, Dr. J. Gottlieb; Förderung: IFB-Tx

A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Aerosolized ALN-RSV01 Plus Standard of Care in Lung Transplant Patients Infected with Respiratory Syncytial Virus (RSV)

■ Projektleitung: Dr. J. Gottlieb; Förderung: Industrie, IFB-Tx

Treatment of benign bronchial airway stenosis in patients after lung transplantation with a biodegradable stent – a proof of concept study

■ Projektleitung: Dr. J. Gottlieb, Dr. T. Fuehner; Förderung: IFB-Tx

Azithromycin for prevention of Bronchiolitis-obliterans-Syndrome in lung transplant recipients – a randomized placebo-controlled Trial

■ Projektleitung: Dr. J. Gottlieb, Claudia de Wall; Förderung: IFB-Tx

Studie D4200C00036, Eine randomisierte, doppelblinde, in parallelen Gruppen durchgeführte, multizentrische Phase III Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von ZD6474 (Zactioma) in Kombination mit Pemetrexed (Alimta) versus Pemetrexed (Alimta) alleine bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden (Stadium IIIb-IV) NSCLC nach Versagen einer Erstlinien Therapie

■ Projektleitung: Dr. N. Dickgreber; Förderung: Industrie

APRONTA – Studie: Antibiotic-prophylaxis for chemotherapy in NSCLC With Tavanic – Antibiotika-Prophylaxe mit Levofloxacin versus Placebo bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchial Karzinom unter Docetaxel-Carboplatin Therapie- eine randomisierte, doppelverblindete, placebokontrollierte Phase III Studie

■ Projektleitung: Dr. N. Dickgreber; Förderung: Industrie

A Randomized Phase 2 Study of Pemetrexed in Combination with Cisplatin or Carboplatin as Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Stage Ib or II Non-Small Cell Lung Cancer

■ Projektleitung: Dr. N. Dickgreber; Förderung: Industrie

A Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Maintenance Pemetrexed plus Best Supportive Care versus Best Supportive Care Immediately Following Induction Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

■ Projektleitung: Dr. N. Dickgreber; Förderung: Industrie

Oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy followed by either consolidation therapy with oral vinorelbine and cisplatin plus best supportive care or best supportive care alone in stage III non small cell lung cancer (NSCLC): A Randomized Phase III Study

■ Projektleitung: Dr. N. Dickgreber; Förderung: Industrie

A Phase 1 Study of ALIMTA (Pemetrexed) in Combination with Cisplatin in Patients with Locally Advanced or Metastatic Pleural Mesothelioma or Non- Small Cell Lung Cancer

■ Projektleitung: Dr. N. Dickgreber; Förderung: Industrie

Erlotinib Induction followed by Standard Gemcitabine/ Cisplatin Induction-Chemotherapy followed by Erlotinib Consolidation Therapy in Patients With NSCLC IIIA (N2)/ IIIB (N3) monitored by Microarray-Analyses

■ Projektleitung: Dr. N. Dickgreber; Förderung: Industrie

TIE, Offene, randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Erlotinib vs Carboplatin/ Vinorelbin bei Patienten mit unvorbehandeltem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium in höherem Lebensalter (> 70 Jahre)

■ Projektleitung: Dr. N. Dickgreber; Förderung: Industrie

Studie D4200C00057, A Phase III, International, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter Study to Assess the Efficacy of ZACTIMA Versus Erlotinib (Tarceva) in Patients With Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIB – IV) Non-Small-Cell lung Cancer (NSCLC) after Failure of at least One Prior Chemotherapy

■ Projektleitung: Dr. N. Dickgreber; Förderung: Industrie

D4200C00044, A Phase III, International, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMA) Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIB – IV) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Prior Therapy

■ Projektleitung: Dr. N. Dickgreber; Förderung: Industrie

Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von recMAGE-A3 + AS15 antigenspezifischem, antitumorigenem Immuntherapeutikum als adjuvante Therapie bei Patienten mit MAGE-A3-positivem NSCLC with an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR TKI)

■ Projektleitung: Dr. N. Dickgreber; Förderung: Industrie

1st- Line Docetaxel- Platin Chemotherapie alleine oder in Kombination mit Enoxaparin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht- kleinzelligen Bronchial-Karzinom; eine Phase III Studie

■ Projektleitung: Dr. N. Dickgreber; Förderung: Industrie

Sail, Open-label Study of Bevacizumab (AVASTIN) in combination with Platinum containing Chemotherapy as first line treatment of patients with advanced or recurrent NSCLC

■ Projektleitung: Dr. N. Dickgreber; Förderung: Industrie

Efficacy of Cubicin in pneumococcal pneumonia

■ Projektleitung: PD Dr. Ulrich Maus, Prof. Dr. Tobias Welte; Förderung: Industrie

Originalpublikationen

Ahrenstorf G, Burkhardt O, Witte T, Stoll M, Schmidt RE. Chikungunya-Fieber und Gelenkschmerzen nach Tropenaufenthalt. Dtsch.Med. Wochenschr. 2008;133(9):406-408

Barth J, Jäger D, Mundkowski R, Drewelow B, Welte T, Burkhardt O. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of intravenous moxifloxacin in patients with severe hepatic impairment. J.Antimicrob. Chemother. 2008;62(3):575-578

Beghetti M, Hoepfer MM, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Segal ES, Humbert M. Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years with pulmonary arterial hypertension: results from the European post-marketing surveillance program. Pediatr.Res. 2008;64(2):200-204

Brunkhorst FM, Engel C, Ragaller M, Welte T, Rossaint R, Gerlach H, Mayer K, John S, Stuber F, Weiler N, Oppert M, Moerer O, Bogatsch H, Reinhart K, Loeffler M, Hartog C, German Sepsis Competence Network (SepNet). Practice and perception: a nationwide survey of therapy habits in sepsis. Crit.Care Med. 2008;36(10):2719-2725

Burkhardt O, Hafer C, Langhoff A, Kaefer V, Kumar V, Welte T, Haller H, Fliser D, Kielstein JT. Pharmacokinetics of ertapenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing extended daily dialysis. Nephrol.Dial.Transplant. 2009;24(1):267-271

Burkhardt O, Joukhadar C, Traunmüller F, Hadem J, Welte T, Kielstein JT. Elimination of daptomycin in a patient with acute renal failure undergoing extended daily dialysis. J.Antimicrob.Chemother. 2008;61(1):224-225

Crawford B, Monz B, Hohlfeld J, Roche N, Rubin B, Magnussen H, Nivens C, Ghafouri M, McDonald J, Tetzlaff K. Development and validation of a cough and sputum assessment questionnaire. Respir. Med. 2008;102(11):1545-1555

de Roux A, Schmoele-Thoma B, Siber GR, Hackell JG, Kuhnke A, Ahlers N, Baker SA, Razmpour A, Emini EA, Fernsten PD, Gruber WC, Lockhart S, Burkhardt O, Welte T, Lode HM. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. Clin.Infect.Dis. 2008;46(7):1015-1023

Denzel A, Maus UA, Gomez MR, Moll C, Niedermeier M, Winter C, Maus R, Hollingshead S, Briles DE, Kunz-Schughart LA, Talke Y, Mack M. Basophils enhance immunological memory responses. Nat.Immunol. 2008;9(7):733-742

Dickgreber NJ, Fischer S, Welte T. Präoperatives Staging bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom. Z Herz- Thorax- Gefäßchir 2008;22(1):56-62

- Distler JH, Hoepfer MM, Distler O. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension in a patient with systemic sclerosis. *Nat.Clin.Pract.Rheumatol.* 2008;4(3):160-164
- Duesberg CB, Malhotra-Kumar S, Goossens H, McGee L, Klugman KP, Welte T, Pletz MW. Interspecies recombination occurs frequently in quinolone resistance determining regions of clinical isolates of *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2008;52(11):4191-4193
- Eisenblätter M, Klaus C, Pletz MW, Orawa H, Hahn H, Wagner J, Lode H. Influence of azithromycin and clarithromycin on macrolide susceptibility of viridans streptococci from the oral cavity of healthy volunteers. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 2008;27(11):1087-1092
- Ewig S, Welte T. Biomarkers in the diagnosis of pneumonia in the critically ill: don't shoot the piano player. *Intensive Care Med.* 2008;34(6):981-984
- Ewig S, Welte T. CRB-65 for the assessment of pneumonia severity: who could ask for more? *Thorax* 2008;63(8):665-666
- Ewig S, Welte T. Evaluation of guidelines for community-acquired pneumonia: a story of confounders, surprises and challenges. *Eur.Respir.J.* 2008;32(4):823-825
- Fegbeutel C, Strüber M, Becker JU, Länger F, Dickgreber N, Haverich A, Fischer S. Recurrent sarcoma originating from the pulmonary artery 6 years after extensive thoracic resection. *J.Thorac.Cardiovasc. Surg.* 2008;136(4):1093-1095
- Galie N, Rubin Lj, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9630):2093-2100
- Goedecke VA, Clajus C, Burkhardt O, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Boger SM, Kielstein JT, Hiss M. Pharmacokinetics and dialysate levels of daptomycin given intravenously in a peritoneal dialysis patient. *Scand.J.Infect.Dis.* 2009;41(2):155-157
- Gottlieb J, Mattner F, Weissbrodt H, Dierich M, Fuehner T, Strueber M, Simon A, Welte T. Impact of graft colonization with gram-negative bacteria after lung transplantation on the development of bronchiolitis obliterans syndrome in recipients with cystic fibrosis. *Respir.Med.* 2009;103(5):743-749
- Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T, Golpon H, Simon A, Welte T. Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2008;85(1):36-41
- Grannas G, Neipp M, Hoepfer MM, Gottlieb J, Lück R, Becker T, Simon A, Strassburg CP, Manns MP, Welte T, Haverich A, Klempnauer J, Nashan B, Strüber M. Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation* 2008;85(4):524-531
- Groneberg-Kloft B, Kreiter C, Welte T, Fischer A, Quarcoo D, Scutaru C. Interfield dysbalances in research input and output benchmarking: visualisation by density equalizing procedures. *Int. J.Health.Geogr.* 2008;7:48
- Herr C, Kandler K, Beisswenger C, Hess C, Suttrop N, Welte T, Schröder JM, Vogelmeier C, Bals R. Suppression of pulmonary innate host defense in smokers. *Thorax* 2009;64(2):144-149
- Hirche TO, Born T, Jungblut S, Szczepanski B, Kenn K, Köhnlein T, Hirche H, Wagner TO. Oxygen generation by combined electrolysis and fuel-cell technology: clinical use in COPD patients requiring long time oxygen therapy. *Eur.J.Med.Res.* 2008;13(10):451-458

- Hoeper MM. Treating pulmonary hypertension in COPD: where do we start? *Eur.Respir.J.* 2008;32(3):541-542
- Hoeper MM, Welte T. Extracorporeal lung assist: more than kicking a dead horse? *Eur.Respir.J.* 2008;32(6):1431-1432
- Hohlfeld JM, Schoenfeld K, Lavae-Mokhtari M, Schaumann F, Mueller M, Bredenbroeker D, Krug N, Hermann R. Roflumilast attenuates pulmonary inflammation upon segmental endotoxin challenge in healthy subjects: A randomized placebo-controlled trial. *Pulm.Pharmacol.Ther.* 2008;21(4):616-623
- Humbert M, Hoeper MM. Severe pulmonary arterial hypertension: a forme fruste of cancer? *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 2008;178(6):551-552
- Kothe H, Bauer T, Marre R, Suttorp N, Welte T, Dalhoff K, the CAPNETZ study group. Outcome of CAP: influence of age, residence status, and antimicrobial treatment. *Eur.Respir.J.* 2008;32(1):139-146(1):139-146
- Krüger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, von Baum H, Suttorp N, Welte T, CAPNETZ Study Group. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur.Respir.J.* 2008;31(2):349-355
- Kühlmann UC, Chwieralski CE, van den Brule S, Röcken C, Reinhold D, Welte T, Buhling F. Modulation of cytokine production and silica-induced lung fibrosis by inhibitors of aminopeptidase N and of dipeptidyl peptidase-IV-related proteases. *Life Sci.* 2009;84(1-2):1-11
- Lissel C, Hennigs S, Hoffmann-Castendiek B, Gardiwal A, Oswald H, Welte T, Klein G. Effect of restoring sinus rhythm on sleep apnea in patients with atrial fibrillation or flutter. *Am.J.Cardiol.* 2008;102(6):709-711
- Nakamura M, Struck M, Roser F, Vorkapic P, Samii M. Olfactory groove meningiomas: clinical outcome and recurrence rates after tumor removal through the frontolateral and bifrontal approach. *Neurosurgery* 2008;62(6 Suppl 3):1224-1232
- Nickel N, Kempf T, Tapken H, Tongers J, Laenger F, Lehmann U, Golpon H, Olsson K, Wilkins MR, Gibbs JS, Hoeper MM, Wollert KC. Growth Differentiation Factor-15 in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 2008;178(5):534-541
- Quarcoo D, Fischer TC, Heppt W, Lauenstein HD, Pilzner C, Welte T, Groneberg DA. Expression, Localisation and Functional Implications of the Transporter Protein PEPT2 in the Upper Respiratory Tract. *Respiration* 2008;DOI: 10.1159/000179901
- Reichelt A, Hoeper MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur.J.Radiol.* 2008;DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.03.016
- Rosell R, Robinet G, Szczesna A, Ramlau R, Constenla M, Mennecier BC, Pfeifer W, O'Byrne KJ, Welte T, Kolb R, Pirker R, Chemaissani A, Perol M, Ranson MR, Ellis PA, Pilz K, Reck M. Randomized phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/vinorelbine alone as first-line therapy in EGFR-expressing advanced non-small-cell lung cancer. *Ann.Oncol.* 2008;19(2):362-369
- Sadovski J, Kuchenbuch T, Ruppert C, Fehrenbach A, Hirschburger M, Padberg W, Günther A, Hohlfeld JM, Fehrenbach H, Grau V. Keratinocyte growth factor prevents intra-alveolar

oedema in experimental lung isografts. *Eur.Respir. J.* 2008;31(1):21-28

Schaumann F, Müller M, Braun A, Luettig B, Peden DB, Hohlfeld JM, Krug N. Endotoxin augments myeloid dendritic cell influx into the airways in patients with allergic asthma. *Am.J.Respir.Crit. Care Med.* 2008;177(12):1307-1313

Schmidt S, Röck K, Sahre M, Burkhardt O, Brunner M, Lobmeyer MT, Derendorf H. Effect of protein binding on the pharmacological activity of highly bound antibiotics. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2008;52(11):3994-4000

Schmiedl A, Lempa T, Hoymann HG, Rittinghausen S, Popa D, Tschernig T, Fehrenbach H, Pabst R, Hoepfer MM, Hohlfeld JM. Elastase-induced lung emphysema in rats is not reduced by hematopoietic growth factors when applied preventively. *Virchows Arch.* 2008;452(6):675-688

Schreiber O, Steinwede K, Ding N, Srivastava M, Maus R, Länger F, Prokein J, Ehlers S, Welte T, Gunn MD, Maus UA. Mice That Overexpress CC Chemokine Ligand 2 in Their Lungs Show Increased Protective Immunity to Infection with *Mycobacterium bovis* Bacille Calmette-Guerin. *J.Infect.Dis.* 2008;198(7):1044-1054

Srivastava M, Steinwede K, Kiviranta R, Morko J, Hoymann HG, Länger F, Buhling F, Welte T, Maus UA. Overexpression of cathepsin K in mice decreases collagen deposition and lung resistance in response to bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Respir.Res.* 2008;9:54

Taut K, Winter C, Briles DE, Paton JC, Christman JW, Maus R, Baumann R, Welte T, Maus UA. Macrophage Turnover Kinetics in the Lungs of Mice Infected with *Streptococcus pneumoniae*. *Am.J.Respir.Cell Mol.Biol.* 2008;38(1):105-113

von Baum H, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Gonschior S, Welte T, Lück C, Competence Network for Community Acquired Pneumonia Study Group. Community-acquired Legionella pneumonia: new insights from the German competence network for community acquired pneumonia. *Clin.Infect. Dis.* 2008;46(9):1356-1364

Welte T. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: more a functional than an inflammatory problem? *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 2008;177(2):130-131

Welte T, Metzenauer P, Hartmann U. Once versus twice daily formoterol via Novolizer for patients with moderate to severe COPD--a double-blind, randomised, controlled trial. *Pulm.Pharmacol. Ther.* 2008;21(1):4-13

Übersichtsarbeiten

Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K, German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N.Engl. J.Med.* 2008;358(2):125-139

Dupuis J, Hoepfer MM. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir.J.* 2008;31(2):407-415

Ellis S, Burkhardt O, Welte T. Modern artificial respiration concepts in the treatment of acute respiratory distress syndrome. *Dtsch.Med.Wo-chenschr.* 2008;133(48):2522-2526

Erpenbeck VJ, Krug N, Hohlfeld JM. Therapeutic use of surfactant components in allergic asthma. *Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol.* 2009;379(3):217-224

- Fischer S, Hoeper MM, Bein T, Simon AR, Gottlieb J, Wisser W, Frey L, Van Raemdonck D, Welte T, Haverich A, Strüber M. Interventional lung assist: a new concept of protective ventilation in bridge to lung transplantation. *ASAIO J.* 2008;54(1):3-10
- Fuehner T, Welte T, Simon A, Gottlieb J. Komplikationen nach Lungentransplantation. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 2008;133(15):782-786
- Fuehner T, Welte T, Simon A, Gottlieb J. Komplikationen nach Lungentransplantation. Teil 2: gastroenterologische, hämatologische, nephrologische und kardiovaskuläre Komplikationen. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 2008;133(16):836-839
- Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS, Hohlfeld JM, Welte T. Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland : Ergebnisse der BOLD-Studie. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 2008;133(50):2609-2614
- Gillissen A, Buhl R, Kardos P, Puhan M, Rabe KF, Rothe T, Sauer R, Welte T, Worth H, Menz G. Studienendpunkte bei der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD): „Minimal Clinically Important Difference“. *Pneumologie* 2008;62(3):149-155
- Gottlieb J. Update on lung transplantation. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2008;2(4):237-247
- Hoeper MM, Dinh-Xuan AT. Pulmonary hypertension: basic concepts and practical management. *Eur.Respir.J.* 2008;31(2):236-237
- Hoeper MM, Ghofrani HA, Grimminger F, Rosenkranz S. Dana Point: Was ist neu in der Therapie der pulmonalen Hypertonie? *Dtsch.Med.Wochenschr.* 2008;133(Suppl 6):S191-S195
- Hoeper MM, Humbert M. A message on the lips. *Eur.Respir.J.* 2008;32(1):15-16
- Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ, Bosentan Effects in iNopE-rable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNopE-rable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2008;52(25):2127-2134
- Köhnlein T, Welte T. Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Am.J.Med.* 2008;121(1):3-9
- Kowal-Bielecka O, Delcroix M, Vonk-Noordegraaf A, Hoeper MM, Naeije R. Outcome measures in pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47 Suppl 5:v39-41
- Pletz MW, Maus U, Hohlfeld JM, Lode H, Welte T. Pneumokokkenimpfung: Konjugatimpfstoff induziert Herdenimmunität und reduziert Antibiotikaresistenz. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 2008;133(8):358-362
- Pletz MW, Maus U, Krug N, Welte T, Lode H. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaptation of the species. *Int. J.Antimicrob.Agents* 2008;32(3):199-206
- Windisch W, the quality of life in home mechanical ventilation study group. Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life. *Eur. Respir.J.* 2008;32(5):1328-1336

Buchbeiträge, Monografien

- Ellis S, Hoepfer MM, Welte T. Maschinelle Beatmung. In:Matthys H, Seeger W. [Hrsg.]:Klinische Pneumologie : mit 175 Tabellen. 4., überarb. und aktualisierte Aufl.-Heidelberg:Springer Medizin, 2008.-S.649-666
- Ellis S, Welte T. Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome). In:Fauci AS. [Hrsg.]:Harrisons principles of internal medicine.17. ed.-New York [u.a.]:McGraw-Hill, 2008.-S.2069-2073
- Ellis S, Welte T. Mechanische Beatmung. In:Fauci AS. [Hrsg.]:Harrisons principles of internal medicine.-17. ed.-New York [u.a.]:McGraw-Hill, 2008.-S.2074-2079
- Fuehner T, Welte T. Zugang zum Patienten mit Lungen- und Atemwegserkrankungen. In:Fauci AS. [Hrsg.]:Harrisons principles of internal medicine.-17. ed. New York [u.a.]:McGraw-Hill, 2008.-S.1947-1950
- Fuehner T, Welte T. Bronchiektasen und Lungenabszess. In:Fauci AS. [Hrsg.]:Harrisons principles of internal medicine. 17. ed.-New York [u.a.]:McGraw-Hill, 2008.-S.2005-2008
- Gottlieb J, Welte T. Lungentransplantation. In: Fauci AS. [Hrsg.]:Harrisons principles of internal medicine.-17. ed.-New York [u.a.]:McGraw-Hill, 2008.-S.2054-2057
- Gottlieb J, Welte T. Untersuchungsmethoden bei ERkrankungen des Respirationstraktes. In: Fauci AS. [Hrsg.]:Harrisons principles of internal medicine.-17. ed.-New York [u.a.]:McGraw-Hill, 2008.-S.1960-1962
- Greer M, Welte T. Erkrankungen von Pleura und Mediastinum. In:Fauci AS. [Hrsg.]:Harrisons principles of internal medicine.17. ed.-New York [u.a.]:McGraw-Hill, 2008.-S.2041-2044
- Hoepfer MM. Lungenersatzverfahren. In:Matthys H, Seeger W. [Hrsg.]:Klinische Pneumologie : mit 175 Tabellen.-4., überarb. und aktualisierte Aufl.-Heidelberg:Springer Medizin, 2008. S.662-666
- Hoepfer MM. Beinvenenthrombose und Lungenembolie. In:Fauci AS. [Hrsg.]:Harrisons principles of internal medicine. 17. ed.-New York [u.a.]:McGraw-Hill, 2008.-S.2033-2040
- Keogh A, Hoepfer MM. Combination therapy for pulmonary arterial hypertension. In:Barst Robyn J. [Hrsg.]:Pulmonary arterial hypertension : diagnosis and evidence-based treatment.-Chichester, West Sussex, England:John Wiley & Sons, 2008. S.147-178
- Köhnlein T, Welte T. Mukoviszidose (zystische Fibrose). In:Fauci AS. [Hrsg.]:Harrisons principles of internal medicine.17. ed.-New York [u.a.]:McGraw-Hill, 2008.-S.2009-2013
- Köhnlein T, Welte T. Ventilationsstörungen. In: Fauci AS. [Hrsg.]:Harrisons principles of internal medicine. 17. ed.-New York [u.a.]:McGraw-Hill, 2008.-S.2045-2049
- Pletz M, Welte T. Pneumonie. In:Fauci AS. [Hrsg.]: Harrisons principles of internal medicine. 17. ed.-New York [u.a.]:McGraw-Hill, 2008. S.1992-2004
- Tan LB, Köhnlein T, Elliot MW. Sleep-disordered breathing in heart failure. In:Beattie James. [Hrsg.]: Supportive care in heart failure.-Oxford: Oxford Univ. Press, 2008. S.189-206-(Supportive care series)
- Teschler H, Dierkesmann R, Welte T. Bronchiektasen. In:Classen M, Dierkesmann R, Heimpel H. [Hrsg.]: Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin. Leitlinien. Loseblattsammlung-München [u.a.]:Urban & Fischer, 2008.-S.C14-1-2

Weder M, Welte T. Störungen der Lungenfunktion. In:Fauci AS. [Hrsg.]:Harrisons principles of internal medicine.17. ed.-New York [u.a.]:McGraw-Hill, 2008.-S.1951-1959

Weder M, Welte T. Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen. In:Fauci AS. [Hrsg.]:Harrisons principles of internal medicine.17. ed.-New York [u.a.]:McGraw-Hill, 2008.-S.2014-2022

Welte T. Pneumonie. In:Hahn H, Kaufmann S HE, Schulz TF, Suerbaum S. [Hrsg.]:Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie : mit 157 Tabellen.-6., komplett überarb. Aufl.-Heidelberg:Springer Medizin, 2009.-S.812-817

Welte T. Intertiszinelle Lungenerkrankungen. In:Fauci AS. [Hrsg.]:Harrisons principles of internal medicine.17. ed.-New York [u.a.]:McGraw-Hill, 2008.-S.2023-2032

Welte T. Fluoroquinolones in the treatment of community-acquired pneumonia. In:Torres A. [Hrsg.]:Community acquired pneumonia: strategies for management. Chichester [u.a.]:Wiley-Blackwell, 2008.-S.193-212

Welte T. Diagnostik und Früherkennung von COPD. In:Lingner H. [Hrsg.]:Volkskrankheit Asthma, COPDBestandsaufnahme und Perspektiven; mit 67 Tabellen.-Heidelberg:Springer, 2007. S.185-198-(Wissenschaftliche Reihe der GEK)

Abstracts

2008 wurden 47 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Olaf Burkhardt (PD Dr. med.): PK/PD von Antibiotika. Rolle für die klinische Praxis.

Mathias Pletz (PD Dr. med.): Molekulare Epidemiologie Fluorchinolon-resistenter Pneumokokken.

Promotionen

Christine Winter (Dr. rer. nat.): Funktion mononukleärer Phagozyten in der Pathogenese der Streptococcus pneumoniae-induzierten Pneumonie der Maus.

Nina Puvogel (Dr. med.): Prävalenz der Osteoporose und deren Prädiktoren bei erwachsenen Mukoviszidose-Patienten an der Medizinischen Hochschule Hannover.

Jochen Leusmann (Dr. med.): Einfluss inhalierter Dornase alfa auf Entzündungsmarker der Lunge im Atemkondensat und im Sputum bei Patienten mit chronischer Bronchitis nach kardiovaskulärer Thoraxoperation.

Silke Leusmann (Dr. med.): Einfluss inhalierter Dornase alfa (Pulmozyme®) auf den klinischen postoperativen Verlauf nach medianer Sternotomie bei Patienten mit chronischer Bronchitis.

Stipendien

Kathrin Steinwede (Ph.D.): Hannover Biomedical Research School (HBRS).

Ines Hahn (Ph.D.): Zentrum für Infektionsbiologie (ZIB).

Christina Brumshagen (Ph.D.): Zentrum für Infektionsbiologie (ZIB).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Welte, Tobias (Prof. Dr. med.): Herausgeberschaft Der Pneumologe, Springer Verlag; Herausgeberschaft Intensivmedizin update, Thieme Verlag; Editorial Board. Eur Respir J.; Editorial Board. International Journal of COPD; Editorial Board. Therapeutic Advances in Respiratory Medicine; Editorial Board. Pneumologie; Mitglied des Fachkollgs der DFG.

Burkhardt, Olaf (PD Dr. med.): Editorial Board. Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery.

Groneberg, David A (Prof. Dr. med.): Editor-in-Chief. Journal of Occupational Medicine and Toxicology; Editorial Board. Clinical and Molecular Allergy; Editorial Board. Cough; Editorial Board. Nutrition and Metabolism; Editorial Board. Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie; Editorial Board. Nutrition Journal.

Hoeper, Marius M (Prof. Dr. med.): Editorial Board. Eur Respir J.

Maus, Ulrich (PD Dr.): Editorial Board PloS One.

Pletz, Mathias (PD Dr. med.): Faculty of 1000 Medicine.

Klinik für Kinderheilkunde, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

■ **Direktor: Prof. Dr. Karl H. Welte** (bis 31.09.2008)

■ **Direktor: Prof. Dr. Christoph Klein** (ab 01.10.2008)

Tel. 0511 / 532-6710/6711 • E-Mail: klein.christoph@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/245.html

Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Klinik für Pädiatrische Hämatologie & Onkologie wird maßgeblich durch die klinische Forschung und Grundlagenforschung auf dem Gebiet der akuten Leukämie und der angeborenen Erkrankungen der Blutbildung bestimmt. Darüberhinaus kommt der Erforschung neuer Ansätze der hämatopoetischen Stammzelltransplantation eine hohe Bedeutung zu. Mitglieder der Klinik haben auf diesen Gebieten international beachtete Pionierarbeit geleistet. Beispielsweise wurden mehrere neue Immundefektsyndrome charakterisiert und wichtige Signalwege in der Entwicklung myeloider Zellen identifiziert. Weltweit einmalig ist die Behandlung von Patienten mit Wiskott-Aldrich Syndrom durch eine Stammzellentherapie. Die Klinik für Pädiatrische Hämatologie & Onkologie hat auch neue Maßstäbe in der Stammzelltransplantation bei Kindern mit Stoffwechselerkrankungen und anderen nicht-malignen Störungen gesetzt. Die Klinik beherbergt die AML-BFM Studienzentrale, die die Behandlung von Kindern und jugendlichen Patienten mit akuter myeloischer Leukämie in Deutschland und Europa koordiniert. Darüberhinaus sind ein Register für die schwere chronische Neutropenie sowie für lymphoproliferative Erkrankungen nach Organtransplantation (PTLD) hier angesiedelt. Die Mitglieder der Klinik sind in vielfältigen Forschungsnetzwerken zum Teil federführend beteiligt, die von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung und der Europäischen Union finanziert werden.

Forschungsprojekte

Myeloische Leukämien bei Kindern

Akute Leukämien stellen die größte Gruppe von malignen Neuerkrankungen im Kindesalter dar, wobei 20% auf die akute myeloische Leukämie (AML) entfallen. Die AML-BFM Studiengruppe unter der Leitung von Prof. Dr. D. Reinhardt hat sich nicht nur zum Ziel gesetzt, die Therapie der AML durch systematische klinische Studien stetig zu verbessern, sondern durch Erforschung der molekularen Entstehung von Leukämien zukünftig gezielte Therapieansätze zu entwickeln, die Entstehung einer Leukämie im Vorfeld zu verhindern und neue Erkenntnisse zur Regulation der normalen Hämatopoese zu gewinnen.

Als Modellerkrankung für klinische Studien und Forschungsprojekte dient vor allem die Myeloische Leukämie bei Kindern mit Down Syndrom (ML-DS). Kinder mit Down Syndrom (DS) haben bis zum Alter von fünf Jahren ein 500-fach gesteigertes Risiko an ML-DS zu erkranken. 5-10% aller Neugeborenen mit DS haben eine transiente Leukämie (TL), die in der Mehrzahl der Fälle spontan ausheilt. Allerdings entwickeln 20% der Patienten mit TL eine ML-DS innerhalb der ersten vier Lebensjahre. Diese „echte“ Leukämie erfordert eine intensive, risikoangepasste Therapie, die europaweit auf den Empfehlungen des ML-DS 2006 Registers (Leiter: Prof. D. Reinhardt) basiert. Da die Blasten bei TL und bei ML-DS klonalen Ursprungs sind, kann man TL als eine Präleukämie auffassen und einen intrauterinen/ fetalen Ursprung der ML-DS annehmen. Im Rahmen der Studie „Prävention der Myeloischen Leukämie bei Kindern mit transients Leukämie und Down Syndrome“ (DFG RE2580-1/1) wird daher bei unzurei-

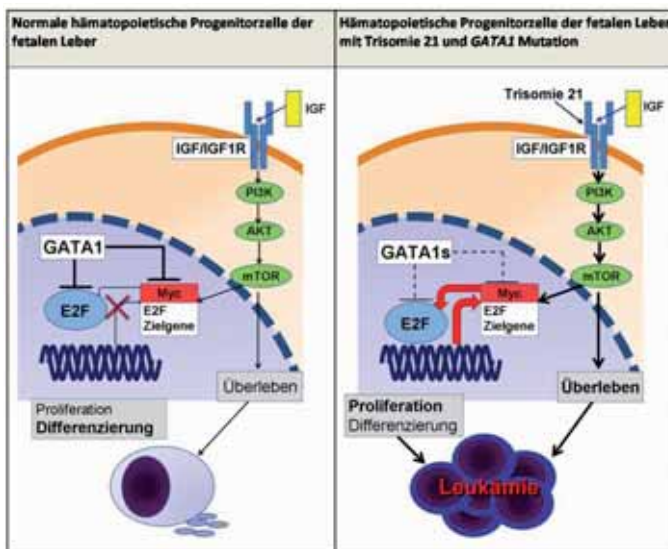


Abbildung 1: Modell zur Entstehung der Down-Syndrom Myeloischen Leukämie. GATA1 kontrolliert in fetalen hämatopoetischen Progenitorzellen die megakaryozytäre Differenzierung und Proliferation, die von der IGF-Signalkaskade abhängig ist, durch Repression der Aktivität von E2F Transkriptionsfaktoren. Diese Funktion geht durch die GATA1 Mutation (GATA1s) verloren. Die Überaktivierung der IGF-Signalkaskade durch Trisomie 21 dysreguliert zusammen mit der GATA1 Mutation den Zellzyklus und trägt so zur Entstehung von Leukämien von Kindern mit DS bei.

chendem spontanem Rückgang des leukämischen Zellklons durch eine milde Chemotherapie versucht, die verbliebenen präleukämischen Zellen zu eliminieren und so die spätere ML-DS zu verhindern.

Aufgrund des fetalen Ursprungs, der Mutationen in dem Transkriptionsfaktor (GATA1) bei nahezu allen Patienten, sowie bei gleicher genetischer Prädisposition sind TL und ML-DS ideale Modellerkrankungen, um Einblicke in die normale fetale Hämatopoese und deren Veränderung während der Leukämogenese zu gewinnen. Die Arbeitsgruppe um Dr. JH Klusmann/Prof. Reinhardt (Kooperation Dr. Z. Li und Prof. S.H. Orkin, Dana Farber Cancer Institute Boston; Förderung „Hochschulinterne Leitungsförderung (HiLF)“; „Elternverein für das krebserkrankte Kind Hannover e.V.“) konnte durch integrative genetische Analysen eines neu generierten Mausmodells für ML-DS und Bestätigung der

Daten in primären Blasten von Patienten mit ML-DS herausfinden, dass die IGF (insuline-like growth factor)-Signalkaskade bei ML-DS überaktiviert ist. Funktionelle genetische Studien konnten weiterhin zeigen, dass nur das Wachstum und die Proliferation von fetalen hämatopoetischen Progenitorzellen, und nicht von adulten hämatopoetischen Progenitorzellen, abhängig von dieser Signalkaskade sind. Die IGF-Signalkaskade aktiviert E2F-Transkriptionsfaktoren, die als wichtige Regulatoren des Zellzyklus gelten. Der Transkriptionsfaktor GATA1 interferiert normalerweise mit der IGF-Signalkaskade und inhibiert das E2F-Transkriptionsnetzwerk zur Hemmung der Proliferation während der Ausreifung der fetalen Progenitorzellen. Durch die Mutation von GATA1 (GATA1s) wird diese Funktion gestört. Die Studien zeigen daher, dass die Überaktivierung der IGF-Signalkaskade durch Trisomie 21 in einem schmalen Zeitfenster bei der fetalen Entwicklung sowie die Mutation von GATA1 gemeinsam zu einer Dysregulation des Zellzyklus führen und so eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Leukämien von Kindern mit DS spielen. Dies erklärt, warum eine scheinbar identische adulte Zelle resistent gegen die Transformation durch die Mutation von GATA1 ist und unterstreicht den zellulären Kontext bei der Entstehung von allen malignen Neuerkrankungen.

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe, DFG

Weitere Forschungsprojekte

Die Rolle von TPO und MPL bei angeborenen Störungen der Hämatopoese

■ Projektleitung: Ballmaier, Matthias (Dr. rer. nat.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 566 (Teilprojekt A05)

Die Rolle des p14 Adaptorproteins in der Zytokin-Rezeptor-Signaltransduktion und Hämatopoese

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 566 (Teilprojekt B15)

Mechanismen und Reversion leukämie-induzierter Toleranz in präklinischen Mausmodellen

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 738 (Teilprojekt A04)

Adoptive T-Zelltherapie nach T-Zellrezeptor-Gen-Transfer: Ein Ansatz zur selektiven Durchbrechung körpereigener Toleranz nach allogener, MHC-disparater Blutstammzelltransplantation bei AML

■ Projektleitung: Sauer, Martin (PD Dr. med.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 738

Entwicklung gentherapeutischer Strategien zur Behandlung des Wiskott-Aldrich-Syndroms

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, KFO 110-2 (Teilprojekt A2)

Untersuchungen zur Bedeutung der Neutrophilen Elastase bei kongenitalen Neutropenien

■ Projektleitung: Beger, Carmela (Dr. med.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, KFO 110-2 (Teilprojekt A4)

Funktionelle Genetik der Kongenitalen Neutropenie

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.) Grimbacher, Bodo (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, KFO 110-2 (Teilprojekt A6)

Granulozyten-Transfusionen bei Patienten mit neutropenischem Fieber. DFG Sachbeihilfe im BMBF Sonderprogramm "Klinische Studien" für die Studie "Granulocyte Transfusion Therapy in Patients with Neutropenic Fever („GRANITE")"

■ Projektleitung: Grigull, Lorenz (Dr. med.); Kooperationspartner: Hübel, K, (PD Dr. med.) Universität Köln, Projektleitung, Sachs, U, (Dr. med.) Universität Giessen; Förderung: DFG

Prävention der myeloischen Leukämien bei Kindern mit Down Syndrom und transient-myeloproliferativem Syndrom (TMD) / TMD Prävention 2007 (EudraCT number 2006-002962-20)

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Die Bedeutung von miRNAs bei der Entwicklung der Myeloischen Leukämie bei Kindern mit Down Syndrom und der molekularen Regulation der Hämatopoese

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.); Förderung: DFG

Die Analyse der Interaktion zwischen den Transkriptionsfaktor LEF-1 und der Neutrophilen Elastase (NE) in der Granulopoese: die funktionelle Rolle von ELA2 Mutationen bei Patienten mit schwerer angeborenen Neutropenie

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Dr. med., PhD); Förderung: DFG (SK192/1.1)

Delayed donor lymphocyte infusion (DLI) in the form of ex vivo generated leukemia reactive cytotoxic T cells in a murine model of mixed hematopoietic chimerism. A new approach for immunotherapy of pediatric acute leukemias with high risk for recurrence

■ Projektleitung: Sauer, Martin (PD Dr. med.); Förderung: DFG (Sa 137/1-1)

Forschungsprojekt FOR 655, Bundesweite Studie zur Priorisierung in der Medizin Kriterien und Präferenzen in der Priorisierung medizinischer Leistungen: Eine empirische Untersuchung

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), Doerries, A.; Mitarbeiter: Hesse-Jungesblut, K., Eisert, R, Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: DFG (Teilprojekten A1, B1-B5, C1-C5)

Netzwerk „Congenital Bone Marrow Failure Syndromes“ (bmfs-network)

■ Projektleitung: Netzwerksprecher: Welte, Karl (Prof. Dr. med.), Netzwerkkoordinatorin: Zeidler, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung

Zentrale nationale Datenbank und Netzwerkkoordination

■ Projektleitung: Welte Karl (Prof. Dr. med.), Cornelia Zeidler (Dr. med.); Förderung: BMBF (Teilprojekt 1.0)

Inzidenz und klinischer Verlauf von Patienten mit kongenitaler Neutropenie unter Berücksichtigung der verschiedenen Subtypen

■ Projektleitung: Zeidler, Cornelia (Dr. med.); Förderung: BMBF (Teilprojekt 2.1)

Genetische Kopplungs-Studien und Identifizierung neuer Gendefekte

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Netzwerk (Teilprojekt 1.4)

Phänotypische und funktionelle Analyse von Vorläuferzellsubpopulationen im Knochenmark bei angeborenen Störungen der Blutbildung

■ Projektleitung: Ballmaier, Matthias (Dr. rer. nat.), Germeshausen, Manuela (Dr. rer. nat.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Netzwerk „Angeborene Störungen der Blutbildung“ (Teilprojekt 1.3)

Die Rolle von Mutationen im Gen für die Neutrophile Elastase in der Pathophysiologie der angeborenen Neutropenie

■ Projektleitung: Germeshausen, Manuela (Dr. rer. nat.) Ballmaier, Matthias (Dr. rer. nat.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Netzwerk „Angeborene Störungen der Blutbildung“ (Teilprojekt 2.2)

Die Megakaryozytenentwicklung bei erblich bedingten Thrombozytopenien

■ Projektleitung: Ballmaier, Matthias (Dr. rer. nat.), Germeshausen, Manuela (Dr. rer. nat.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Netzwerk „Angeborene Störungen der Blutbildung“ (Teilprojekt 3.1)

Klinische Gentherapie für Wiskott-Aldrich-Syndrom

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Boztug, Kaan (Dr. med.); Förderung: BMBF, TREAT-ID Verbundprojekt

In vivo imaging of cell differentiation after hematopoietic stem cell transplantation: From hematopoiesis to neurocognitive function

■ Projektleitung: Sauer, Martin (PD Dr. med.); Förderung: BMBF Verbundprojekts: BMBF MoBiMed CeTheProbes: Molecular in vivo imaging of cellular therapeutics. Förderkennzeichen: 01EZ0814

Molekulare Klassifikation und Risikostratifizierung von Hochrisikopatienten mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie im Kindesalter basierend auf der Erstellung von Genexpressionsprofilen

■ Projektleitung: Schrappe, Martin (Prof. Dr. med.), Stanulla, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung/NGFN2

Konstitutive Aktivierung von STAT5 in myeloischen Vorläuferzellen von Patienten mit schwerer angeborener Neutropenie als mögliche Ursache einer Hemmung von und potentiell einer leukämischen Transformation-LEF-1 und C/EBP

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Dr. med., PhD); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Multizentrische Therapieoptimierungsstudie AML-BFM 2004 zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämien bei Kindern und Jugendlichen

■ Projektleitung: Creutzig, Ursula (Prof. Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

DS-ML 2006 – Myeloid Leukemia Down Syndrome 2006

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Stammzellgentherapie

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Förderung: Rebirth (Teilprojekt B13)

Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Kindern mit Mucopolysaccharidosen (Studie MPS-HCT 2005)

■ Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Sauer, Martin (PD Dr. med.), Grigull, Lorenz (Dr. med.), Beilken, Andreas (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

Reduziert toxische Treosulfan-basierte Konditionierung für die Stammzelltransplantation bei pädiatrischen Patienten

■ Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Beier, Rita (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

Entwicklung von innovativen Zell- und Genterapien für kongenitale Knochenmarksinsuffizienzsyndrome und Stoffwechselerkrankungen

■ Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

Identifikation Adenovirus-spezifischer T Zellepitope und Herstellung antiviraler T Zellen für die adoptive Immuntherapie

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. med.), Maecker-Kolhoff, Britta (Dr. med.), Albert Heim, Albert (PD Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

Analyse der Rolle von Sirtuin-1 induzierter De-Acetylierung von Tumor-Suppressorgenen in der Leukaemogenese bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie

■ Projektleitung: Welte, Karl (Prof. Dr. med.), Skokowa, Julia (Dr.med., PhD); Förderung: LOM, Madeleine-Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

CNV Analyse bei Patienten mit schwerer angeborenen Neutropenie mittels GenomeWide SNP-Chip Technologie

■ Projektleitung: Welte, Karl (Prof. Dr. med.), Skokowa, Julia (Dr. med., PhD); Förderung: Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

Expression der G-CSF-Rezeptorisoform IV und damit einhergehende Veränderungen der intrazellulären Signaltransduktion bei der AML im Kindesalter als potenzielle Ursachen einer erhöhten Rezidivneigung nach G-CSF-Applikation

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Ehlers, Stephanie (Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

Die Bedeutung von miRNAs bei der Entwicklung der Myeloischen Leukämie mit Down Syndrom und der molekularen Regulation der Hämatopoese

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Reinhardt, Katarina (Dr. rer. nat.); Förderung: Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

Prädisposition von Kindern mit Down-Syndrom für das transitorisch-myeloproliferative Syndrom (TMS) und die akute myeloische Leukämie (AML)

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

Interaktion mesenchymaler Stroma- und leukämischer Stammzellen bei Kindern und Jugendlichen mit akuter myeloischer Leukämie (AML)

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Gottfried-Arndt-Stiftung

Transitorisch myeloproliferatives Syndrom (TMS) und akute myeloische Leukämie (AML) bei Kindern mit Down-Syndrom

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

Untersuchungen zur molekularen Evolution der früh rezidivierenden akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindesalters

■ Projektleitung: Stanulla, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Genetische Variabilität und ihre Bedeutung in pädiatrischer akuter lymphoblastischer Leukämie

■ Projektleitung: Stanulla, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

Regulation von LEF-1 (Lymphoid enhancer binding factor 1) Transkriptionsfaktors in der Hämatopoese

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Dr. med., PhD); Förderung: LOM, Dieter Schlag Stiftung

Ped-PTLD: Register und Studien zum Einfluss des Immunsystems

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (Dr. med.), Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: C.D.-Stiftung

Einrichtung eines Referenzzentrums für die lymphoproliferative Erkrankung nach Organtransplantation im Kindesalter (PTLD)

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (Dr. med.), Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung der DLFH

Die EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankung nach Organtransplantation im Kindesalter: Untersuchungen zur virologischen und immunologischen Pathogenese

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (Dr. med.), Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.), Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: C.D.-Stiftung

Haploidente Stammzelltransplantation mit CD3/CD19 depletierten Stammzellen bei pädiatrischen Patienten mit therapierefraktären hämatologischen Erkrankungen

■ Projektleitung: Sauer, Martin (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Handgretinger, Rupert (Prof. Dr. med.), Lang, Peter (PD Dr. med.) Tübingen; Förderung: Universitätskinderklinik Tübingen

Inhibitor-Immunologie-Studie: Immunmechanismen und T-Zellaktivierung bei der Entstehung von Inhibitoren gegen den Gerinnungsfaktor VIII bei Patienten mit Hämophilie A

■ Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Wieland, Britta (Dr. med.); Förderung: Baxter Healthcare Grants und ZLB-Behring

Die Rolle von Nicotinamide Phosphoribosyltransferase (Nampt)/PBEF (pre-B cell colony-enhancing factor) in „normaler“ und maligner Hämatopoese

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Dr. med., PhD); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

Die Rolle von Nicotinamide Phosphoribosyltransferase (Nampt)/PBEF (pre-B cell colony-enhancing factor) in „normaler“ und maligner Hämatopoese

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Dr. med., PhD); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

Internationale Therapiestudie Relapsed AML 2001/01 bei refraktärer und rezidivierter akuter myeloischer Leukämie im Kindes- und Jugendalter für die AML-BFM-Studiengruppe

■ Projektleitung: Fleischhack, G. (PD Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Schering AG

Inhibition spezifischer intrazellulärer Signaltransduktoren bei der AML im Kindesalter - Optionen zur Entwicklung neuer Therapieansätze

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Ehlers, Stephanie (Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e. V.

„Genome-Wide Retroviral Insertional Mutagenesis Screening“ zur Identifikation von beteiligten Genen und Signaltransduktionswegen bei der Entstehung von Leukämien bei Kindern mit Down Syndrom

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

„Genome-Wide Retroviral Insertional Mutagenesis Screening“ zur Identifikation von beteiligten Genen und Signaltransduktionswegen bei der Entstehung von Leukämien bei Kindern mit Down Syndrom

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.); Förderung: Hochschulinterne Forschungsförderung

Klinische Studiengruppe Innovative Therapien für Kinder mit einer Krebserkrankung (ITCC Innovative Therapies for children with Cancer Clinical Trial Group, Protocol ITCC 005 CA 180-018)

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Bristol-Myers Squibb International

Molekularer und immunologischer Nachweis invasiver Pilzinfektionen mittels real-time PCR und Galactomannan-ELISA

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: CCRI Wien

„Functional Genomics“: Entdeckung von essentiellen Onkogenen durch RNA interference anhand der myeloischen Leukämie bei Kindern mit Down Syndrom

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e. V.

Prospektive multizentrische Therapiestudie Ped-PTLD Pilot 2005 zur standardisierten Diagnostik und Therapie der CD20-positiven PTLD nach Organtransplantation im Kindesalter

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (Dr. med.), Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: Roche Pharma

Ped-PTLD-Register: Einfluss von Risikofaktoren auf die Entwicklung einer PTLD nach Organtransplantation

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (Dr. med.), Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Die Therapiestudie SCN-HCT 2005 Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation For Patients with Severe Congenital Neutropenia (SCN, including Kostmann's syndrome)

■ Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Zeidler, Cornelia (Dr. med.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.)

Untersuchung zur Erfassung prädiktiver Marker für eine Blutungsneigung von Konduktorinnen für Hämophilie A und B

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: ZLB Behring

Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Konduktorinnen im Kindes- und Jugendalter und von Geschwisterkindern von Patienten mit Hämophilie

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Bayer Health Care

Thrombophilie im Kindesalter

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.)

Advate PUP-Studie

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Firma Baxter

Hämophilie im Kindesalter; Prospektive Multicenter Studie zur Inzidenz der Hemmkörperentwicklung bei primär unbehandelten Patienten (PUP) mit Hämophilie in Zusammenarbeit mit der Universität Frankfurt/Main

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Studienleiter: Kreuz, W.

Thromkid-Studie: Qualitative Studie zur Erfassung und Klassifizierung von Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Thrombozytopathien in Deutschland, Österreich und der Schweiz

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Streif, W. (Universität Innsbruck); Knöfler, R. (Universität Dresden)

Epidemiologische Kohortenstudie zum Einfluss des FVIII-Konzentrattyps auf den Verlauf der Immuntoleranztyp (ITT)

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Multizentrische Studie der Firma Biotest AG, Studienleitung Hannover und Mitglied des Steering Komitee

von Willebrand disease prophylaxis network. The VWD international prophylaxis (VIP) study. Internationale multizentrische Studie

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.), Eisert, Roswitha (Dr. med.); Kooperationspartner: Studienleitung Prof. E. Berntorp, Malmö, Schweden

INSIGHT-Study: International multicenter study on the etiology of inhibitor development in mild and moderate hemophilia A. Internationale, multizentrische Studie

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Studienleitung Eckhardt, CL. (Prof. Dr. med.), Amsterdam, Niederlande

Originalpublikationen

Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, Eckert C, Reising M, Willasch A, Barth A, Borkhardt A, Peters C, Handgretinger R, Sykora KW, Holter W, Kabisch H, Klingebiel T, von Stackelberg A. Prognostic Value of Minimal Residual Disease Quantification Before Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: The ALL-REZ BFM Study Group. *J.Clin.Oncol.* 2009;27(3):377-384

Balgobind BV, Van Vlierberghe P, van den Ouweland AM, Beverloo HB, Terlouw-Kromosoeto JN, van Wering ER, Reinhardt D, Horstmann M, Kaspers GJ, Pieters R, Zwaan CM, Van den Heuvel-Eibrink MM, Meijerink JP. Leukemia-associated NF1 inactivation in patients with pediatric T-ALL and AML lacking evidence for neurofibromatosis.. *Blood* 2008;111(8):4322-4328

Bercovich D, Ganmore I, Scott LM, Wainreb G, Birger Y, Elimelech A, Shochat C, Cazzaniga G, Biondi A, Basso G, Cario G, Schrappe M, Stanulla M, Strehl S, Haas OA, Mann G, Binder V, Borkhardt A, Kempfski H, Trka J, Bielorei B, Avigad S, Stark B, Smith O, Dastugue N, Bourquin JP, Tal NB, Green AR, Izraeli S. Mutations of JAK2 in acute lymphoblastic leukaemias associated with Down's syndrome. *Lancet* 2008;372(9648):1484-1492

Boztug K, Germeshausen M, Avedillo Diez I, Gulacsy V, Diestelhorst J, Ballmaier M, Welte K, Marodi L, Chernyshova L, Klein C. Multiple independent second-site mutations in two siblings with somatic

mosaicism for Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin. Genet.* 2008;74(1):68-74

Burkhardt B, Moericke A, Klapper W, Greene F, Salzburg J, Damm-Welk C, Zimmermann M, Strauch K, Ludwig WD, Schrappe M, Reiter A. Pediatric precursor T lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: Differences in the common regions with loss of heterozygosity at chromosome 6q and their prognostic impact. *Leuk.Lymphoma* 2008;49(3):451-461

Cario G, Fetz A, Bretscher C, Mörcke A, Schrauder A, Stanulla M, Schrappe M. Initial leukemic gene expression profiles of patients with poor in vivo prednisone response are similar to those of blasts persisting under prednisone treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann. Hematol.* 2008;87(9):709-716

Chapuy B, Koch R, Radunski U, Corsham S, Cheong N, Inagaki N, Ban N, Wenzel D, Reinhardt D, Zapf A, Schweyer S, Kosari F, Klapper W, Truemper L, Wulf GG. Intracellular ABC transporter A3 confers multidrug resistance in leukemia cells by lysosomal drug sequestration.. *Leukemia* 2008;22(8):1576-1586

Christgen M, Bruchhardt H, Ballmaier M, Krech T, Langer F, Kreipe H, Lehmann U. KAI1/CD82 is a novel target of estrogen receptor-mediated gene repression and downregulated in primary human breast cancer. *Int.J.Cancer* 2008;123(10):2239-2246

- Creutzig U, Buchner T, Sauerland MC, Zimmermann M, Reinhardt D, Dohner H, Schlenk RF. Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years: a common analysis of the pediatric trials AML-BFM 93/98 and the adult trials AMLCG 92/99 and AMLSG HD93/98A. *Cancer* 2008;112(3):562-571
- Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Stary J, Reinhardt D. Improvement of Strategies and Experience Within the AML-BFM Therapy Trials. *Ann.Hematol.* 2008;87(Suppl. 1):S47-S50
- de Jonge HJ, Weidenaar AC, Ter Elst A, Boezen HM, Scherpen FJ, Bouma-Ter Steege JC, Kaspers GJ, Goemans BF, Creutzig U, Zimmermann M, Kamps WA, de Bont ES. Endogenous vascular endothelial growth factor-C expression is associated with decreased drug responsiveness in childhood acute myeloid leukemia.. *Clinical Cancer Research* 2008;14(3):924-930
- del Rio ML, Rodriguez-Barbosa JI, Bölter J, Ballmaier M, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Jung S, Förster R. CX3CR1+ c-kit+ bone marrow cells give rise to CD103+ and CD103- dendritic cells with distinct functional properties. *J.Immunol.* 2008;181(9):6178-6188
- El-Harith EH, Roesl C, Ballmaier M, Germeshausen M, Frye-Boukhriss H, von Neuhoff N, Becker C, Nürnberg G, Nürnberg P, Ahmed MA, Hübener J, Schmidtke J, Welte K, Stuhmann M. Familial thrombocytosis caused by the novel germ-line mutation p.Pro106Leu in the MPL gene. *Br.J.Haematol.* 2009;144(2):185-194
- Fahimzad A, Chavoshzadeh Z, Abdollahpour H, Klein C, Rezaei N. Necrosis of nasal cartilage due to mucormycosis in a patient with severe congenital neutropenia due to HAX1 deficiency. *J.Investig. Allergol.Clin.Immunol.* 2008;18(6):469-472
- Flohr T, Schrauder A, Cazzaniga G, Panzer-Grümayer R, van der Velden V, Fischer S, Stanulla M, Basso G, Niggli FK, Schäfer BW, Sutton R, Koehler R, Zimmermann M, Valsecchi MG, Gadner H, Masera G, Schrappe M, van Dongen JJ, Biondi A, Bartram CR, International BFM Study Group (I-BFM-SG). Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia.. *Leukemia* 2008;22(4):771-782
- Germeshausen M, Grudzien M, Zeidler C, Abdollahpour H, Yetgin S, Rezaei N, Ballmaier M, Grimbacher B, Welte K, Klein C. Novel HAX1 mutations in patients with severe congenital neutropenia reveal isoform-dependent genotype-phenotype associations. *Blood* 2008;111(10):4954-4957
- Germeshausen M, Skokowa J, Ballmaier M, Zeidler C, Welte K. G-CSF receptor mutations in patients with congenital neutropenia. *Curr.Opin.Hematol.* 2008;15(4):332-337
- Germeshausen M, Welte K, Ballmaier M. In vivo expansion of cells expressing acquired CSF3R mutations in patients with severe congenital neutropenia. *Blood* 2009;113(3):668-670
- Ghosh A, Wolenski M, Klein C, Welte K, Blazar BR, Sauer MG. Cytotoxic T cells reactive to an immunodominant leukemia-associated antigen can be specifically primed and expanded by combining a specific priming step with nonspecific large-scale expansion. *J.Immunother.* 2008;31(2):121-131
- Goemans BF, Zwaan CM, Vijverberg SJ, Loonen AH, Creutzig U, Hahlen K, Reinhardt D, Gibson BE, Cloos J, Kaspers GJ. Large interindividual differences in cellular sensitivity to calichea-

- micin may influence gemtuzumab ozogamicin response in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2008;22(12):2284-2285
- Grigull L, Bohn G, Schilke R. Ein 1x1 der Impfungen und Kinderkrankheiten: warum Kinderkrankheiten auch für Zahnärzte interessant sind. *ZWR* 2008;117(3):105-110
- Hasle H, Abrahamsson J, Arola M, Karow A, O'Marcaigh A, Reinhardt D, Webb DK, van Wering E, Zeller B, Zwaan CM, Vyas P. Myeloid leukemia in children 4 years or older with Down syndrome often lacks GATA1 mutation and cytogenetics and risk of relapse are more akin to sporadic AML. *Leukemia* 2008;22(7):1428-1430
- Hegazy AN, Klein C. Ex vivo priming of CD4 T cells converts immunological tolerance into effective antitumor immunity in a murine model of acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2008;22(11):2070-2079
- Hess CJ, Ameziane N, Schuurhuis GJ, Errami A, Denkers F, Kaspers GJ, Cloos J, Joenje H, Reinhardt D, Ossenkoppele GJ, Zwaan CM, Waisfisz Q. Hypermethylation of the FANCC and FANCL promoter regions in sporadic acute leukaemia. *Cellular Oncology* 2008;30(4):299-306
- Hoechst B, Ormandy LA, Ballmaier M, Lehner F, Krüger C, Manns MP, Greten TF, Korangy F. A new population of myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients induces CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T cells. *Gastroenterology* 2008;135(1):234-243
- Hollink IH, Zwaan CM, Zimmermann M, Arentsen-Peters TC, Pieters R, Cloos J, Kaspers GJ, de Graaf SS, Harbott J, Creutzig U, Reinhardt D, van den Heuvel-Eibrink MM, Thiede C. Favorable prognostic impact of NPM1 gene mutations in childhood acute myeloid leukemia, with emphasis on cytogenetically normal AML. *Leukemia* 2009;23(2):262-270
- Kawamata N, Ogawa S, Zimmermann M, Kato M, Sanada M, Hemminki K, Yamatomo G, Nannya Y, Koehler R, Flohr T, Miller CW, Harbott J, Ludwig WD, Stanulla M, Schrappe M, Bartram CR, Koeffler HP. Molecular allelokaryotyping of pediatric acute lymphoblastic leukemias by high-resolution single nucleotide polymorphism oligonucleotide genomic microarray. *Blood* 2008;111(2):776-784
- Kawamata N, Ogawa S, Zimmermann M, Niebuhr B, Stocking C, Sanada M, Hemminki K, Yamatomo G, Nannya Y, Koehler R, Flohr T, Miller CW, Harbott J, Ludwig WD, Stanulla M, Schrappe M, Bartram CR, Koeffler HP. Cloning of genes involved in chromosomal translocations by high-resolution single nucleotide polymorphism genomic microarray. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 2008;105(33):11921-11926
- Kirschner KM, Hagen P, Hussels CS, Ballmaier M, Scholz H, Dame C. The Wilms' tumor suppressor Wt1 activates transcription of the erythropoietin receptor in hematopoietic progenitor cells. *FASEB J.* 2008;22(8):2690-2701
- Klapper W, Szczepanowski M, Burkhardt B, Berger H, Rosolowski M, Bentink S, Schwaenen C, Wessendorf S, Spang R, Möller P, Hansmann ML, Bernd HW, Ott G, Hummel M, Stein H, Loeffler M, Trümper L, Zimmermann M, Reiter A, Siebert R. Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas Network Project of the Deutsche Krebshilfe. Molecular profiling of pediatric mature B-cell lymphoma treated in population-based prospective clinical trials. *Blood* 2008;112(4):1374-1381
- Klingebl T, Reinhardt D, Bader P, EBMT Paediatric Diseases Working Party. Place of HSCT in treat-

- ment of childhood AML. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42 Suppl 2:S7-9
- Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Jorch N, Langebrake C, Pekrun A, Macakova-Reinhardt K, Reinhardt D. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood* 2008;111(6):2991-2998
- Koch A, Scherr M, Breyer B, Mancini A, Kardinal C, Battmer K, Eder M, Tamura T. Inhibition of Abl tyrosine kinase enhances nerve growth factor-mediated signaling in Bcr-Abl transformed cells via the alteration of signaling complex and the receptor turnover. *Oncogene* 2008;27(34):4678-4689
- Koehler NK, Roebbert M, Dehghani K, Ballmaier M, Claus P, von Hörsten S, Shing M, Odin P, Strehlau J, Heidenreich F. Up-regulation of platelet-derived growth factor by peripheral-blood leukocytes during experimental allergic encephalomyelitis. *J.Neurosci.Res.* 2008;86(2):392-402
- Kondo E, Maecker B, Weihrauch MR, Wickenhauser C, Zeng W, Nadler LM, Schultze JL, von Bergwelt-Baildon MS. Cyclin d1-specific cytotoxic T lymphocytes are present in the repertoire of cancer patients: implications for cancer immunotherapy. *Clin.Cancer Res.* 2008;14(20):6574-6579
- Kumar V, Becker T, Jansen S, van Barneveld A, Boztug K, Wölfl S, Tümmler B, Stanke F. Expression levels of FAS are regulated through an evolutionary conserved element in intron 2, which modulates cystic fibrosis disease severity. *Genes Immun.* 2008;9(8):689-696
- Kunz R, Djulbegovic B, Schunemann HJ, Stanulla M, Muti P, Guyatt G. Misconceptions, challenges, uncertainty, and progress in guideline recommendations. *Semin.Hematol.* 2008;45(3):167-175
- Landmann E, Oschlies I, Zimmermann M, Moser O, Graf N, Suttrop M, Greiner J, Reiter A, Berlin-Frankfurt-Munster group. Secondary non-Hodgkin lymphoma (NHL) in children and adolescents after childhood cancer other than NHL. *Br.J.Haematol.* 2008;143(3):387-394
- Lauten M, Fernandez-Munoz I, Gerdes K, von Neuhoff N, Welte K, Schlegelberger B, Schrappe M, Beger C. Kinetics of the in vivo expression of glucocorticoid receptor splice variants during prednisone treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr.Blood Cancer.* 2009;52(4):459-463
- Le Deley MC, Reiter A, Williams D, Delsol G, Oschlies I, McCarthy K, Zimmermann M, Brugieres L, European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of a large European intergroup study. *Blood* 2008;111(3):1560-1566
- Maecker B, Meissner B, Bettoni da Cunha-Riehm C, Sauer M, Welte K, Sykora KW. Severe graft failure presumably due to phenytoin-induced hypersensitivity syndrome in two patients after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(9):833-835
- Malinge S, Ragu C, Della-Valle V, Pisani D, Constantinescu SN, Perez C, Villeval JL, Reinhardt D, Landman-Parker J, Michaux L, Dastugue N, Baruchel A, Vainchenker W, Bourquin JP, Penard-Lacronique V, Bernard OA. Activating mutations in human acute megakaryoblastic leukemia. *Blood* 2008;112(10):4220-4226
- Mattner F, Sykora KW, Meissner B, Heim A. An Adenovirus Type F41 Outbreak in a Pediatric Bone Marrow Transplant Unit: Analysis of Clinical Impact and Preventive Strategies. *Pediatr.Infect. Dis.J.* 2008;27(5):419-24(5):419-424

- Meyer LH, Queudeville M, Eckhoff SM, Creutzig U, Reinhardt D, Karawajew L, Ludwig WD, Stahnke K, Debatin KM. Intact apoptosis signaling in myeloid leukemia cells determines treatment outcome in childhood AML. *Blood* 2008;111(5):2899-2903
- Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, Löning L, Beier R, Ludwig WD, Ratei R, Harbott J, Boos J, Mann G, Niggli F, Feldges A, Henze G, Welte K, Beck JD, Klingebiel T, Niemeyer C, Zintl F, Bode U, Urban C, Wehinger H, Niethammer D, Riehm H, Schrappe M, German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008;111(9):4477-4489
- Olçay L, Yetgin S, Erdemli E, Germeshausen M, Aktas D, Buyukasik Y, Okur H. Congenital dysgranulopoietic neutropenia. *Pediatr. Blood Cancer*. 2008;50(1):115-119
- Osthaus WA, Linderkamp C, Bünte C, Jüttner B, Sümpelmann R. Tumor lysis associated with dexamethasone use in a child with leukemia. *Paediatr. Anaesth.* 2008;18(3):268-270
- Rathinam C, Lassmann H, Mengel M, Klein C. Transcription factor Gfi1 restricts B cell-mediated autoimmunity. *J. Immunol.* 2008;181(9):6222-6229
- Sauer M, Meissner B, Fuchs D, Gruhn B, Kabisch H, Erttmann R, Suttorp M, Beilken A, Luecke T, Welte K, Grigull L, Sykora KW. Allogeneic blood SCT for children with Hurler's syndrome: results from the German multicenter approach MPS-HCT 2005. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(5):375-381
- Scharn N, Ballmaier M, Reinhardt K, Ehlers S, Zimmermann M, Welte K, Reinhardt D, Germeshausen M. CSF3R mutations in paediatric acute myeloid leukaemia. *Br.J.Haematol.* 2009;144(1):140-142
- Schilke R, Felgenhauer F, Grigull L. Zahnmedizinische Vernachlässigung von Kindern. *Kinder- und Jugendmedizin* 2008;8(8):499-504
- Schrauder A, Saleh S, Sykora KW, Hoy H, Welte K, Boos J, Hempel G, Grigull L. Pharmacokinetic monitoring of intravenous cyclosporine A in pediatric stem-cell transplant recipients. The trough level is not enough. *Pediatr. Transplant.* 2008; DOI: 10.1111/j.1399-3046.2008.00968.x
- Steinemann D, Cario G, Stanulla M, Karawajew L, Tauscher M, Weigmann A, Göhring G, Ludwig WD, Harbott J, Radlwimmer B, Bartram C, Lichter P, Schrappe M, Schlegelberger B. Copy number alterations in childhood acute lymphoblastic leukemia and their association with minimal residual disease. *Genes Chromosomes Cancer* 2008;47(6):471-480
- Strehl S, Nebral K, König M, Harbott J, Strobl H, Ratei R, Struski S, Bielora B, Lessard M, Zimmermann M, Haas OA, Izraeli S. ETV6-NCOA2: a novel fusion gene in acute leukemia associated with coexpression of T-lymphoid and myeloid markers and frequent NOTCH1 mutations.. *Clinical Cancer Research* 2008;14(4):977-983
- Templin C, Kotlarz D, Rathinam C, Rudolph C, Schätzlein S, Ramireddy K, Rudolph KL, Schlegelberger B, Klein C, Drexler H. Establishment of immortalized multipotent hematopoietic progenitor cell lines by retroviral-mediated gene transfer of beta-catenin. *Exp. Hematol.* 2008;36(2):204-215
- Teuffel O, Stanulla M, Cario G, Ludwig WD, Rottgers S, Schäfer BW, Zimmermann M, Schrappe M, Niggli FK. Anemia and survival in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2008;93(11):1652-1657

Tossidou I, Dangers M, Koch A, Brandt DT, Schiffer M, Kardinal C. Tyrosine phosphatase SHP-2 is a regulator of p27(Kip1) tyrosine phosphorylation. *Cell.Cycle* 2008;7(24):3858-3868

van de Glind G, de Graaf S, Klein C, Cornelissen M, Maecker B, Loeffen J. Intrathecal rituximab treatment for pediatric post-transplant lymphoproliferative disorder of the central nervous system. *Pediatr.Blood Cancer*. 2008;50(4):886-888

Wieland I, Wermes C, Eifrig B, Holstein K, Pollmann H, Siegmund B, Bidlingmaier C, Kurnik K, Nimtz-Talaska A, Niekrens C, Eisert R, Tiede A, Ebenebe C, Lakomek M, Hoy L, Welte K, Sykora KW. Inhibitor-Immunology-Study. Different HLA-types seem to be involved in the inhibitor development in haemophilia A. *Hämostaseologie* 2008;28 Suppl 1:S26-8

Yesilipek MA, Tezcan G, Germeshausen M, Kupesiz A, Uygun V, Hazar V. Unrelated cord blood transplantation in children with severe congenital neutropenia. *Pediatr.Transplant*. 2008;DOI: 10.1111/j.1399-3046.2008.01048.x

Yetgin S, Olcay L, Koc A, Germeshausen M. Transformation of severe congenital neutropenia to early acute lymphoblastic leukemia in a patient with HAX1 mutation and without G-CSF administration or receptor mutation. *Leukemia* 2008;22(9):1797

Zeidler C, Germeshausen M, Klein C, Welte K. Clinical implications of ELA2-, HAX1-, and G-CSF-receptor (CSF3R) mutations in severe congenital neutropenia. *Br.J.Haematol*. 2008;10.1111/j.1365-2141.2008.07425.x

Zwaan MC, Reinhardt D, Hitzler J, Vyas P. Acute leukemias in children with Down syndrome. *Pediatr.Clin.North Am*. 2008;55(1):53-70

Übersichtsarbeiten

Bohn G, Hardtke-Wolenski M, Zeidler C, Maecker B, Sauer M, Sykora KW, Grigull L, Welte K, Klein C. Lethal graft-versus-host disease in congenital neutropenia caused by p14 deficiency after allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling. *Pediatr.Blood Cancer*. 2008;51(3):436-438

Boztug K, Welte K, Zeidler C, Klein C. Congenital Neutropenia Syndromes. *Immunol.Allergy Clin. North.Am*. 2008;28(2):259-275

Buchbeiträge, Monografien

Schünemann H, Brozek JL, Stanulla M, Guyatt GG. Rating the quality of evidence and making recommendations: a guide to the spectrum of clinical research. In: Crowther MA, Ginsberg J, Schünemann H, Meyer RM, Lottenberg R. [Hrsg.]: *Evidence-Based Hematology*.-New York, NY:Wiley, J, 2008.-S.3-9-(Evidence-Based Medicine)

Stanulla M, Schaeffeler E, Schwab M. Thiopurines in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia and genetic variants of the thiopurine S-methyltransferase gene. In: Innocenti F. [Hrsg.]: *Genomics and pharmacogenomics in anticancer drug development and clinical response*.-Totowa, NY:Humana Press, 2008.-S.173-203-(Cancer drug discovery and development)

Abstracts

2008 wurden 80 Abstracts publiziert.

Promotionen

Mente, Janette (Dr. med.): Biphänotypische Leukämien.

Dan, Lan: Die Rolle von Nicotinamide Phosphoribosyltransferase (Nampt)/PBEF (pre-B cell colony-enhancing factor) in „normaler“ und maligner Hämatopoese.

Ünalın, Murat (Dr. med.): Interaktion zwischen TGF β /BMP4/Wnt Signalwege in Entwicklung und Tumorgenese.

Pramono, Andri: Die Rolle von TPO: c-mpl in Hämatopoese.

Gupta, Kshama: Konstitutive Aktivierung von STAT5 in myeloischen Vorläuferzellen von Patienten mit schwerer angeborener Neutropenie als mögliche Ursache einer Hemmung von LEF-1 und C/EBP und potentiell einer leukämischen Transformation.

Kotlarz, Daniel (Dr. med.): Role of the adaptor protein P14 in hematopoiesis.

Murugan, Dhaarini: Pathophysiology of inflammatory bowel disease in children.

Abdollahpour, Hengameh: Identification and characterization of novel genetic defects in severe congenital neutropenia.

Lee Gossler, Jaqueline: Metabolism of neutrophil granulocytes.

Minhas, Ankita: Functional analysis of hax1 in animal models.

Fränzel, Imke: Escape-Mechanismen der akuten megakaryoblastären Leukämie.

Gross, Benjamin: MiRNAs and their role in normal and malignant hematopoiesis.

Heitmann, Kirsten: „Genome-Wide Retroviral Insertional Mutagenesis Screening“ zur Identifikation von beteiligten Genen und Signaltransduktionswegen bei der Entstehung von Leukämien bei Kindern mit Down Syndrom.

Herbst, Christin: In vitro Proliferations- und Differenzierungsverhalten von myeloischen Blasten sowie Veränderungen des Aktivierungsmusters von intrazellulären Signaltransduktionskaskaden

nach G-CSF-Stimulation bei der akuten myeloischen Leukämie im Kindesalter.

Hummel, Olga: Receptors in AMKL-Modulation of TGF.

Janikova, Katarina: MiRNA bei der Myeloischen Leukämie und Down-Syndrom

Lee Koch, Mia: „RNA interference Screen“ nach Faktoren, die für die Entstehung der Leukämie bei Kindern mit Down Syndrome verantwortlich sind.

Maibach, Stefanie: In vitro -G-CSF-Stimulation von Blasten bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) im Kindesalter und daraus resultierende Veränderungen des G-CSF-Rezeptorisoformexpressionsmusters sowie der assoziierten intrazellulären Signaltransduktionskaskaden.

Maroz, Aiaksandra: Myeloische Leukämie bei Kindern mit Down Syndrome: Untersuchung des Einflusses von Trisomie 21 und des onkogenen GATA1s in der fetalen Hämatopoese.

Pushpanathan, Thanaseelan: Uncovering the molecular basis of the dominant effect of oncogenic GATA1s.

Thangapandi, Raghavan Veera: „Functional Genomics“: Discovery of essential oncogenes by RNA interference screening in myeloid leukemia in Down syndrome.

Scharn, Nicole: Mutationen und Expressionsdichte der G-CSF-Rezeptoren bei der akuten myeloischen Leukämie im Kindesalter als Ursache einer vermehrten Rezidivhäufigkeit bei Standardrisikopatienten der Studie AML-BFM 98.

Diplome

Lachmann, Nico: Elucidation of cellular and molecular role of SMAD7 in the development of hematopoietic stem cells.

Wissenschaftspreise

Boztug, Kaan (Dr. med.): Merit Award der American Society of Hematology (ASH).

Wieland, Ivonne, (Dr. med.): Posterpreis, 39. Hamburger Hämophilie-Symposium Inhibitor-Immunology-Study: Different polymorphisms in the inhibitor development of haemophilia A.

Patente

Stanulla Martin (Prof. Dr. med.): Cytostatic composition; European patent application 2008 (EP 08003920.9).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Welte, Karl (Prof. Dr. med.): Mitglied des Aufsichtsrates des Integrierten Forschungs- und Therapie-zentrums der Universität Innsbruck Mitglied des wissenschaftlichen Beirates des Forschungsinstitutes der Universitätskinderklinik Hamburg Mitglied des Hochschulrates der Medizinischen Hochschule Hannover Leiter des Tumorzentrums der Medizinischen Hochschule Hannover Sprecher des SFB 566 der Medizinischen Hochschule Hannover Leiter des BMBF-Netzwerkes „Angeborene Störungen der Blutbildung“ Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Deutschen José-Carreras-Leukämie-Stiftung.

Christoph Klein (Prof. Dr. med.): DFG-Gutachtungsgremium "Sonderforschungsbereich"; Mitglied der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover; Mitglied der Studienkommission MD/PhD-Programm der Medizinischen Hochschule Hannover Professor of Pediatrics, The Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia (abgelehnt) Ordinariat für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie Medizinische Hochschule Hannover (W3) (Ruf angenommen).

Stanulla, Martin (Prof. Dr. med.): Internationale BFM-Studiengruppe (I-BFM-SG); wissenschaft-

licher Sekretär. ALL-BFM Studiengruppe; wissenschaftlicher Koordinator. Außerordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Interdisziplinäre Gesellschaft für Umweltmedizin (IGUMED); wissenschaftlicher Beirat.

Cornelia Wermes (Dr. med.): Mitglied des Ärztlichen Beirats der Deutschen Hämophiliegesellschaft.

Klinik für Kinderheilkunde, Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Armin Wessel

Tel.: 0511 / 532-6750 • E-Mail: wessel.armin@mh-hannover.de • <http://kinderkardiologie.mh-hannover.de/>

Forschungsprofil

In der Grundlagenforschung bilden Studien zur Morphogenese, Funktion und Visualisierung des frühen embryonalen Herzens im Hinblick auf die Entwicklung von kongenitalen Herzfehlern die Forschungsschwerpunkte der Abteilung. Hierzu laufen aktuell folgende Projekte:

- Weiterentwicklung einer Klimakammer für Studien zur „Live“-Visualisierung der Herzfehlerentstehung am schlagenden embryonalen Herzen
- „Form follows function“ – Sequentielle Analyse von Form und Funktion des schlagenden frühembryonalen Herzens unter „natürlichen“ experimentellen Bedingungen in einer neuartigen Klimakammer
- Einsatz und Testung einer neuen Hard- und Software-Lösung (Single-Platform-System: HeartMetrics) zur Erstellung von neuen Referenzwerten für die systematische quantitative Analyse der kardialen Funktion im frühen embryonalen Herzen
- Quantitative Analyse der kardialen Funktion in experimentell manipulierten frühembryonalen Herzen
- Erstellung von 3-dimensionalen Modellen („3-D- RepliCasts“) von embryonalen Herzen mittels der sog. Laser-Sintering Technik
- 4-dimensionale Rekonstruktion der Herzschlauchbildung aus den sog. bilateralen Herzfeldern mit 3-D Datensätzen aus Optischer Kohärenz Tomographie (OCT)
- Studien zur Morphogenese von komplexen Herzfehlern mit Links-Juxtaposition der Vorhöfe unter Einsatz verschiedener teratogener Substanzen
- Rekonstruktion von 3-dimensionalen Ventrikelmodellen aus 2-dimensionalen Datensätzen des schlagenden embryonalen Herzens. Ein neues Verfahren zur Validierung kardialer Funktionsparameter

Folgende Forschungsprojekte bilden den Schwerpunkt der Abteilung in der klinischen Forschung:

- Langzeitstudien zur Entwicklung von Patienten mit therapierten angeborenen Herzfehlern
- Evaluation der rechtsventrikulären Funktion mittels Conductance-Technik
- Mitwachsende Herzklappen
- Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflußtraktes bei Patienten mit kongenitalen kardialen Fehlbildungen
- Nachuntersuchung der Funktion boviner klappentragender Transplantate zur Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes
- Prüfung der Wirksamkeit von inline Filtration bei kritisch kranken Kindern

- Chronische Rechtsherzinsuffizienz
- Pulmonale Hypertension
- Langzeitverlauf bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom

Forschungsprojekte

„Form follows function“ Sequentielle Analyse von Form und Funktion des schlagenden frühembryonalen Herzens unter „natürlichen“ und „unnatürlichen“ experimentellen Bedingungen in einer neuartigen Klimakammer

Früher als alle anderen Organe des Embryos nimmt das Herz seine Funktion auf und unterliegt während seiner weiteren Entwicklung tiefgreifenden strukturellen und funktionellen Veränderungen wobei ungeklärt ist, ob frühe Funktionsstörungen morphologische Fehlbildungen nach sich ziehen oder umgekehrt die Morphologie früher gestört ist als die Funktion. Zur Klärung dieser grundsätzlichen Frage wird in dem beantragten Forschungsvorhaben die Herzentwicklung bei Hühnerembryonen in schalenloser Kultur mittels sequentieller Analyse untersucht. Diese Betrachtungsweise erfordert es, zunächst definierte Stadien der Herzentwicklung zu visualisieren, an ihnen die Herzfunktion zu quantifizieren und schließlich nach Abschluss der Entwicklung das ausgeformte Herz morphologisch zu charakterisieren. Durch diese Abfolge der Untersuchungsschritte können wir einen möglichen Zusammenhang zwischen primärer Herzfunktionsstörung und dem „Endprodukt“ Herzfehler herstellen. Wir planen durch Zusammenführung innovativer und bekannter Methoden ein neues integrales System zu etablieren, mit dem die Entwicklung des Herzens in seiner kritischsten Phase über mindestens 50 Stunden visualisiert und seine Funktion in dieser Zeitspanne analysiert werden kann. Das System wird kontrollierte Umgebungsbedingungen herstellen, die eine normale Entwicklung und Vitalität der Embryonen ermöglichen. Ferner soll mit diesem System der wichtigen Frage nachgegangen werden, in wie weit Umgebungsveränderungen oder die Exposition zu Noxen primär zu frühen Funktionsstörungen des embryonalen Herzens führen können.

Kongenitale Anomalien des Herzens werden in Deutschland nach wie vor bei mindestens 1% von Neugeborenen (mündliche Mitteilung Frau Prof.'in Lindiger, Oktober 2007, Leiterin der PAN-Studie des Kompetenznetzes „Angeborene Herzfehler“) und 10% von Totgeburten beobachtet. Es wird angenommen, dass angeborene Herzfehler für etwa 20% der spontanen Aborte verantwortlich sind. Das Vermögen eines menschlichen Embryos im Mutterleib zu gedeihen und zu überleben hängt in grossem Maße davon ab, dass sein Herz sich von Beginn an normal entwickelt. Früher als alle anderen Organe des Embryos nimmt das Herz seine Funktion auf und generiert bereits in der 4. Entwicklungswoche einen gerichteten Blutfluß während es sich in den folgenden 6 Wochen von einem kontrahierenden Schlauch in ein mehrkammriges Herz transformiert.

Die Herzentwicklung ist ein dynamischer Vorgang, der in einer hoch komplexen Art und Weise abläuft und bei dem alle Entwicklungsschritte („Töne“) „orchestermässig“ strikt im Einklang sein müssen. Hierbei gehen die einzelnen Entwicklungsschritte sowohl mit strukturellen als auch funktionellen Veränderungen einher. Schon kleinste, scheinbar unbedeutende Einflüsse und Fehlsteuerungen

können kritische Prozesse der Herzentwicklung, wie z.B. die Herzschleifenbildung, schon sehr früh so stören, dass verschiedene Formen von Herzfehlbildungen resultieren.

Aber gerade die frühen und kritischen Phasen der Herzentwicklung können am Menschen sowohl wegen ethischer als auch methodologischer Gründe nicht untersucht werden. Hinzu kommt die Tatsache, dass der sichere Nachweis einer Schwangerschaft durch Dokumentation der kindlichen Herzaktion mit Ultraschall erst ab etwa der 7. Schwangerschafts-woche möglich ist, zu einem Zeitpunkt, zu dem das fetale Herz bereits fast komplett ausgeformt ist.

Forschung auf diesem Gebiet ist auf Tiermodelle angewiesen, bei denen die normale und die pathologische Herzentwicklung mit der des Menschen vergleichbar sind. In den letzten Jahren wurden viele solcher tierexperimenteller Modelle entwickelt, mit denen einige bekannte Anomalien des menschlichen Herzens reproduziert werden können. Inzwischen konnten viele genetische Mechanismen, die bei der Herzentwicklung eine Rolle spielen, charakterisiert werden. Daneben konnte eine Reihe von Transkriptionsfaktoren definiert werden, die in Knock-out-Modellen zu einer schwerwiegenden Störung der normalen Herzentwicklung führten.

Dennoch steht ein umfassendes Verständnis verschiedener grundlegender Formbildungsprozesse, wie z.B. der Herzschleifenbildung (Cardiac Looping), der Konvergenz, des Alignment, des Wedging (d.h. Verteilung der Aorta zwischen den Atrioventrikulärklappen) und der Septierung von Herzkammern und –Vorhöfen sowie des Ausflusstraktes noch aus. Auch die Bedeutung von frühen kardiovaskulären Funktionsstörungen und ihre Beziehung zu gestörten Formbildungsprozessen, die zur Entstehung von Herzfehlern führen, ist nicht geklärt.

Eine von Beginn an stabile kardiale Funktion scheint aber für die normale Entwicklung des Herzens eminent wichtig zu sein. Hier kommt vor allem der Herzschleifenbildung eine grosse Bedeutung zu, da sie eine sehr kritische Herzphase in der Herzentwicklung darstellt. Durch die Herzschleifenbildung werden die sich entwickelnden Vorhöfe, Ventrikel und grossen Gefässe annähernd in ihre definitiven Lagebeziehungen zueinander gebracht und die Voraussetzungen für eine ordnungsgemässe Entwicklung der intrakardialen Septen geschaffen.

Verschiedenste experimentelle Manipulationen können die Herzschleifenbildung stören (Abb. 2). Viele Arbeitsgruppen waren daher in der Vergangenheit bemüht, die kardiale Funktion im embryonalen Herzen so früh wie möglich zu erfassen, um Einblicke in die pathophysiologischen Mechanismen zu gewinnen, die bei der Entstehung von Herzfehlern zugrunde liegen könnten. Zu diesem Zweck wurden in unterschiedlichen Tiermodellen, wie z.B. im Huhn, Maus, Xenopus oder Zebrafisch, verschiedene Systeme zur quantitative Analyse der kardialen Funktion entwickelt und eingesetzt.

In einigen Untersuchungen, die an Hühner- und Mausembryonen durchgeführt wurden, konnte gezeigt werden, dass eine myokardiale Funktionsstörung (reduzierte Verkürzungsfraktion (shortening fraction (SF) und Ejektionsfraktion (EF)) in der Phase der Herzschleifenbildung, zu sogenannten konotrunkalen Herzfehlern wie Persistierender Trunkus Arteriosus (PTA), dextropositionierte und überreitende Aorta bzw. Double Outlet Right Ventricle (DORV) führen kann. Diese Daten wurden aber unter unterschiedlichen Umgebungsbedingungen erhoben, so dass nicht klar abgrenzbar ist, in wie weit neben den embryonalen Faktoren auch externe Faktoren (z.B. Schwankungen von Temperatur und/oder Luftfeuchtigkeit) zu diesen funktionellen Veränderungen geführt haben könnten. In diesen

Untersuchungen an schlagenden embryonalen Herzen war der limitierende Faktor hauptsächlich der, dass die Embryonen, seien es Hühner-, Maus- oder Zebrafischembyronen, immer wieder aus einem konventionellen Inkubator zu einer speziellen Untersuchungseinheit verbracht und im Anschluss an die Untersuchung zur weiteren Entwicklung in den Inkubator zurückgeführt werden mussten. Dabei konnte das Umgebungsmilieu naturgemäß nicht konstant gehalten werden, obwohl hierbei verschiedene Verfahren zum Erhalt einer Temperatur-stabilität verwendet wurden (Wasserbad, Wärmekügelchen, Lampen).

Zur Zeit existiert kein „geschlossenes in vivo System“, das eine integrale Analyse und Dokumentation der physiologischen und pathophysiologischen Veränderungen von Form und Funktion unter stabilen Umweltbedingungen über lange Zeit am selben Embryo erlaubt.

Es ist bekannt, dass verschiedenste Umwelteinflüsse, wie z.B. die Temperatur oder die Sauerstoff- bzw Säurekonzentration der Luft oder aber auch die Ernährung der Mutter und ihre Exposition zu Giften wie Alkohol, Nikotin oder anderen chemischen Substanzen, negative Wirkungen auf die Herzentwicklung haben können, in dem sie die normale Herzentwicklung schon sehr früh so verändern, dass am Ende Herzfehler resultieren. Alkoholkonsum der werdenden Mutter kann zur Alkoholembyopathie des Kindes führen (fetales Alkoholsyndrom). Diese schwere angeborene Fehlbildung geht fast immer mit Herzfehlern einher. Die genauen Mechanismen, wie es hierbei zu Herzfehlbildungen kommt, ist aber nach wie vor unklar. Auch das Rauchen der Schwangeren erhöht das Risiko für viele Erkrankungen des Kindes. Die Auswirkungen von Nikotin auf die Herzentwicklung ist aber experimentell noch nicht eingehend untersucht worden.

Eine von uns entwickelte neue Klimakammer („Environmental Chamber“) bietet erstmals die Möglichkeit, die Entstehung von Herzfehlern im Tiermodell unter definierten stabilen Umgebungsbedingungen zu analysieren. Die Klimakammer ist mit einem integrierten Video-Mikroskop-System ausgestattet, so dass funktionelle und visuelle Echtzeitstudien der embryonalen Entwicklung über längere Zeitperioden durchgeführt werden können. Ein spezifischer Vorteil dieses Systems besteht darin, dass damit die kritischste Phase der Herzwicklung, die Periode der Herzscheifenbildung, kontinuierlich, detailliert visualisiert und dokumentiert werden kann. Anschliessend kann die „Herzfunktion“ „off-line“ quantitativ analysiert werden.

Die Studien erfolgen an Hühnerembryonen in der sog. „schalenlosen Kultur“. Schalenlose Kulturen von Hühnerembryonen haben sich bereits in vielen Untersuchungen als nützlich zum Studium der Organogenese, Teratologie, und quantitativen Wachstumsveränderungen erwiesen, weil sie „Längsschnittanalysen“ der frühen Herzentwicklung am selben Embryo ohne erhöhte Letalität erlauben.

Warum der Hühnerembryo als Modell zum Studium der frühen Herzentwicklung ?

Trotz der bereits etablierten transgenen und „knock-out“ Mausmodelle stellt der Hühnerembryo für Studien zur normalen und gestörten Kreislaufphysiologie des Wirbeltierembryos nach wie vor das Tiermodell der Wahl dar, da hier einerseits mehrere reproduzierbare Methoden zur Erzeugung von Herzfehlern verfügbar sind, andererseits die Morphogenese mit vertretbarem Aufwand direkt visualisiert und die Herzfunktion mit entsprechenden Methoden zuverlässig quantifiziert werden kann.

Aufgrund der Tatsache, dass Mausembryonen sich in utero entwickeln, ist die direkte visuelle Analyse der Gestalt- und Funktionsparameter nur in ex utero Kulturen möglich. Da sie aber in ex utero Kulturen nicht so lange überleben, bis sie einen reifen kardialen Phänotyp erreichen, sind kontinuierliche Registrierungen über längere Phasen am selben Embryo nicht möglich. Damit können frühe Funktionsstörungen nicht mit dem „Endprodukt“ (normales oder fehlgebildetes Herz) korreliert werden. In den letzten Jahren wurden zwar leistungsstarke Ultraschallmethoden entwickelt, die eine in utero Analyse von Mausembryonen ermöglichen, doch reicht die Bildauflösung nur für späte Stadien der Herzentwicklung aus (REF). Im Gegensatz zu Mausembryonen sind Hühnerembryonen in ovo und auch in sog. schalenloser Kultur während aller Stadien der Herzentwicklung bis zum reifen kardialen Phänotyp gut zugänglich und reinkubierbar, so dass am selben Embryo frühe als auch späte Phasen der Herzentwicklung detailliert analysiert werden können.

Da der Hühnerembryo sich „ausserhalb der Mutter“ in einer Eischale entwickelt, können darüber hinaus Wirkungen von externen Stressfaktoren auf die Herzentwicklung in ovo und auch in der schalenlosen Kultur direkt, d.h. ohne Interferenz von mütterlichen hormonalen, metabolischen oder hämodynamischen Veränderungen, untersucht werden. So können die Wirkungen von verschiedenen Faktoren, die die pränatale Entwicklung beeinflussen, wie z.B. eine chronische Hypoxie oder das Rauchen als Ursache für eine Plazentainsuffizienz, unabhängig voneinander analysiert werden. Verschiedene Studien zu physiologischen Mechanismen der Entwicklung des kardiovaskulären Systems im Hühnerembryo demonstrierten, dass basale Mechanismen der kardiovaskulären Embryologie zwischen Huhn und Säugern gut vergleichbar sind. So repräsentiert der Huhn ein Tiermodell, das andere höheren Vertebraten sehr gut widerspiegelt, zugleich aber experimentelle Interventionen in ovo bzw. in der schalenlosen Kultur erlaubt.

■ Projektleitung: Yelbuz, Talat Mesud (Prof. Dr. med); Kooperationspartner: Heimann, Bodo (Prof. Dr.-Ing. habil. Dr. h.c.), Ortmaier, Tobias (Prof. Dr.-Ing.) Leibniz Universität Hannover, Institut für Robotik; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Weiterentwicklung einer Klimakammer für Studien zur „Live“-Visualisierung der Herzfehlerentstehung am schlagenden embryonalen Herzen (Grundlagenforschung)

■ Projektleitung: Yelbuz, Talat Mesud (Prof. Dr. med), Wessel, Armin (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Heimann, Bodo (Prof. Dr.-Ing. habil. Dr. h.c.), Ortmaier, Tobias (Prof. Dr.-Ing.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Robotik; Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung

Wie gehen Eltern von Säuglingen mit angeborenem Herzfehler mit der Krankheit ihres Kindes um? (Klinische Studie)

■ Projektleitung: Wessel, Armin (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Geyer, Siegfried (Prof. Dr. phil.), Medizinische Soziologie der MHH; Förderung: DFG

Prospektive, randomisierte Studie zur Wirksamkeit von inline Filtration bei kritisch kranken Kindern (Klinische Studie)

■ Projektleitung: Sasse, Michael (Dr.med); Förderung: Industrie: Fa. Pall und Fa. Braun

Auswirkungen von Infusionspartikeln auf menschliche Zelllinien (Experimentelle Studie)

■ Projektleitung: Sasse, Michael (Dr.med); Kooperationspartner: Fraunhofer Institut Hannover, Abt. Immunologie und Allergologie; Förderung: Industrie: Fa. Pall und Fa. Braun

Mitwachsende Herzklappen (Experimentelle Studie)

■ Projektleitung: Böthig, Dietnar (Dr. med.); Kooperationspartner: HTTG Chirurgie MHH; Förderung: Fördergemeinschaft Deutscher Kinderherzzentren

Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflußtraktes bei Patienten mit kongenitalen kardialen Fehlbildungen (Auswertung von Daten der Europäischen Contegra-Multicenterstudie)

■ Projektleitung: Böthig, Dietnar (Dr. med.); Kooperationspartner: HTTG Chirurgie MHH; Förderung: Industrie: Fa. Medtronic

Europäische Contegra-Multicenterstudie zur Ermittlung von Faktoren, die mit Frühversagen des Conduits einhergehen (EuCon-Studie)

■ Projektleitung: Böthig, Dietnar (Dr. med.); Kooperationspartner: HTTG Chirurgie MHH; Förderung: Industrie: Fa. Medtronic

Contegra-Schlussfähigkeit unter wechselnden Belastungen: Vergleich von Kernspin- und Echo-Ergebnissen (HanCon-Studie)

■ Projektleitung: Böthig, Dietnar (Dr. med.); Kooperationspartner: HTTG Chirurgie MHH; Förderung: Industrie: Fa. Medtronic

E-Learning für Kinderherzchirurgie

■ Projektleitung: Böthig, Dietnar (Dr. med.); Kooperationspartner: Breymann, Thomas (Dr. med.) HTTG Chirurgie MHH

Chronische Rechtsherzinsuffizienz (Klinische Studie, multizentrisch)

■ Projektleitung: Wesel, Armin (Prof. Dr.med); Kooperationspartner: Kompetenznetz „Angeborene Herzfehler“; Förderung: BMBF

Pulmonale Hypertension (Klinische Studie, multizentrisch)

■ Projektleitung: Bertram, Harald (Dr. med.); Kooperationspartner: Kompetenznetz „Angeborene Herzfehler“; Förderung: BMBF

Nachuntersuchung der Funktion boviner klappentragender Transplantate zur Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (Klinische Studie)

■ Projektleitung: Schoof, Stephan (Dr. med.); Kooperationspartner: Breyman, Thomas (Dr. med.)
HTTG Chirurgie MHH

Langzeitverlauf bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom (Klinische Studie)

■ Projektleitung: Wesel, Armin (Prof. Dr.med); Kooperationspartner: Pankau, Rainer (Prof. Dr. med.)
Kinderklinik Walsrode

Kardiale Funktion unter Belastung zur frühen Detektion rechtsventrikulärer Insuffizienz nach Fallot Korrektur

■ Projektleitung: Danne, Friederike (Dr. med.), Wermter, Burkhard (Dr. med.); Kooperationspartner:
Kompetenznetz „Angeborene Herzfehler“; Förderung: BMBF

Frühe Reintervention bei Kleinkindern nach Fallot Korrektur

■ Projektleitung: Wermter, Burkhard (Dr. med.), Danne, Friederike (Dr. med.); Kooperationspartner:
Kompetenznetz „Angeborene Herzfehler“; Förderung: BMBF

Prävalenz angeborener Herzfehler bei neugeborenen In Deutschland

■ Projektleitung: Hohmann, Dagmar (Dr. med.), Schwörer, Guntram (Dr. med.); Kooperationspartner:
Kompetenznetz „Angeborene Herzfehler“; Förderung: BMBF

Originalpublikationen

Bertram H, Hitz MP, Ono M, Sasse M, Wessel A, Breyman T, Yelbuz TM. Images in cardiovascular medicine. Hypoplastic left heart syndrome with left ventricular myocardial sinusoids: echocardiographic and angiographic findings in the first neonate surviving the Norwood I and II procedure. *Circulation* 2008;117(17):e319-21

Bertram H, Jack T, Schranz D, Breyman T, Wessel A, Yelbuz TM. Images in cardiovascular medicine. Rapid regression of classic clinical signs of cyanosis accompanied by disappearing major aortopulmonary collaterals after surgical palliation only in a 6-year-old girl with tetralogy of fallot. *Circulation* 2008;118(16):e665-6

Geyer S, Zoege M, Norozi K, Kempa A, Buchhorn R, Wessel A. Study participation and nonresponse in a population of adolescents and adults with operated congenital heart disease (GUCH patients). *Congenit Heart Dis.* 2008;3(1):26-32

Hitz MP, Bertram H, Köditz H, Görler H, Happel CM, Wessel A, Yelbuz TM. Levosimendan for bridging in a pediatric patient with Alstrom syndrome awaiting heart-lung transplantation. *Clin. Res.Cardiol.* 2008;97(11):846-848

Hohmann D, Schoof S, Wessel A, Bertram H. Mechanical Support of the Left Atrial Disc During Transcatheter Closure of Large Atrial Septal Defects in Children. *Pediatr.Cardiol.* 2008;10.1007/s00246-008-9340-y

- Kreimeier U, Dirks B, Arntz R, Bahr J, Goldschmidt P, Roessler M, Sasse M, Toursarkissian M. Thoraxkompression ohne Beatmung bei der Laienreanimation? Bestätigung der Gültigkeit der „European Resuscitation Council (ERC) Guidelines 2005“. *Anaesthesist* 2008;57(8):812-816
- Männer J, Thrane L, Norozi K, Yelbuz TM. High-resolution in vivo imaging of the cross-sectional deformations of contracting embryonic heart loops using optical coherence tomography. *Dev.Dyn.* 2008;237(4):953-961
- Norozi K, Beck C, Osthaus WA, Wille I, Wessel A, Bertram H. Electrical velocimetry for measuring cardiac output in children with congenital heart disease. *Br.J.Anaesth.* 2008;100(1):88-94
- Norozi K, Buchhorn R, Wessel A, Bahlmann J, Raab B, Geyer S, Kuehne T, Beibei L, Werdan K, Loppnow H. Beta-blockade does not alter plasma cytokine concentrations and ventricular function in young adults with right ventricular dysfunction secondary to operated congenital heart disease. *Circ.J.* 2008;72(5):747-752
- Norozi K, Thrane L, Männer J, Pedersen F, Wolf I, Mottl-Link S, Meinzer HP, Wessel A, Yelbuz TM. In vivo visualisation of coronary artery development by high-resolution optical coherence tomography. *Heart* 2008;94(2):130
- Ono M, Goerler H, Boethig D, Breyman T. Surgical repair of aortico-left ventricular tunnel arising from the left aortic sinus. *Interact.Cardiovasc.Thorac. Surg.* 2008;7(3):510-511
- Ono M, Goerler H, Boethig D, Breyman T. Neonatal Kawashima intraventricular repair for Taussig-Bing anomaly with oblique relationship of the great arteries. *Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2008;56(8):492-495
- Osthaus WA, Boethig D, Winterhalter M, Huber D, Goerler H, Sasse M, Sümpelmann R. First experiences with intraoperative Levosimendan in pediatric cardiac surgery. *Eur.J.Pediatr.* 2008;DOI: 10.1007/s00431-008-0834-7
- Schwerk N, Rokahr C, Hansen G. Cellulitis with compartment syndrome as a complication of varicella zoster infection. *Klin.Padiatr.* 2008;220(4):268-270
- Thommes J, Yelbuz TM, Baron S, Norozi K. Reconstruction of the electrocardiogram of a developing chick embryo based on video recordings of the heart: non-invasive electrocardiogram in chick embryo. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2008;19(3):336-337
- Wald M, Happel CM, Kirchner L, Jeitler V, Sasse M, Wessel A. A new modified Seldinger technique for 2- and 3-French peripherally inserted central venous catheters. *Eur.J.Pediatr.* 2008;167(11):1327-1329
- Westhoff-Bleck M, Norozi K, Schoof S, Fuchs M, Tutarel O, Drexler H, Wessel A, Meyer GP. QRS duration in Fontan circulation in adults: A predictor of aerobic capacity. *Int.J.Cardiol.* 2009;132(3):375-381

Übersichtsarbeiten

Osthaus WA, Boethig D, Johanning K, Rahe-Meyer N, Theilmeier G, Breyman T, Sümpelmann R. Whole blood coagulation measured by modified thrombelastography (ROTEM) is impaired in infants with congenital heart diseases. *Blood Coagul.Fibrinolysis* 2008;19(3):220-225

Buchbeiträge, Monografien

Geyer S, Norozi K, Wessel A, Zoega M. Lebenschancen nach der Operation angeborener

Herzfehler: Kann die medizinische Versorgung zur Reduzierung gesundheitlich determinierter Ungleichheit beitragen? In: Tiesmeyer K. [Hrsg.]: Der blinde Fleck: Ungleichheiten in der Gesundheitsversorgung. 1. Aufl.-Bern: Huber, 2008.- S.77-89

Abstracts

2008 wurden 12 Abstracts publiziert.

Promotionen

Frau Orhan, Gülay: Überprüfung, Weiterentwicklung und Etablierung einer neu konstruierten Klimakammer zum Studium der Herzentwicklung in Hühnerembryonen im Hinblick auf die Entstehung von angeborenen Herzfehlern.

Frau Misske, Judith: A novel single platform imaging system for computer-aided analysis of cardiac size and function in the early embryonic chick heart.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Wesel, Armin (Prof. Dr.med): Präsident der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK) Mitglied der Programmkommission der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) Gutachter der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

Yelbuz, Talat Mesud (Prof. Dr. med): Gutachter des Fachjournals Investigative Ophthalmology & Visual Science. Gutachter der DFG Gutachter der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

Norozi, Kambiz (Prof. Dr. med.): Gutachter der Fachjournale American Journal of Cardiology und Yonsei Medical Journal.

Böthig, Dietmar (Dr. med.): Gutachter der Fachjournale Thoracic and Cardiovascular Surgeon, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.

Klinik für Kinderheilkunde, Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen

■ Direktor: Prof. Dr. Jochen H. Ehrich

Tel.: 0511 / 532- 3213 • E-Mail: ehrich.jochen@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/243.html

Forschungsprofil

Schwerpunkte der wissenschaftlichen Arbeit der Abteilung sind das akute und chronische Organversagen von Niere und Leber sowie angeborene Stoffwechselerkrankungen. Hierbei stehen einerseits Ursachen und Vermeidung eines Organversagens im Vordergrund, andererseits die Möglichkeiten einer Organersatztherapie. Infolge der verbesserten Prognose eines Leber- oder Nierenversagens im Kindesalter durch die Option einer Organtransplantation kommt der langfristigen Prognose bezüglich der Funktion des Transplantates und der Komorbidität besondere Bedeutung zu. Hierbei greifen grundlagenorientierte Untersuchungen zum Energiestoffwechsel und NO-Stoffwechsel sowie Untersuchungen zu Wirksamkeit und Verträglichkeit immunsuppressiver Behandlungsstrategien und Untersuchungen zu Wachstum, Entwicklung und Neurologie der Kinder und Jugendlichen ineinander. In einer Vielzahl von Projekten kooperieren wir mit anderen Zentren der MHH und weiteren wissenschaftlichen Einrichtungen.

Forschungsprojekte

Bedeutung von Seneszenzmechanismen für das Langzeittransplantatversagen

In pädiatrischen Patientenkollektiven ist die Transplantatnephropathie heute die häufigste Ursache eines späten Langzeittransplantatversagens. In der Erwachsenen-Transplantation stellt sie nach dem Tod des Spenders mit funktionierendem Transplantat die zweithäufigste Ursache für Transplantatverluste dar. Die Transplantatnephropathie ist definiert durch den progredienten Verlust der Nierenfunktion, gemessen als Abfall der glomerulären Filtrationsrate, und das Auftreten charakteristischer aber unspezifischer histologischer Veränderungen wie interstitieller Fibrose und tubulärer Atrophie (IF/TA).

Der Verlauf der Transplantatnephropathie ist wenig untersucht. In einer Studie an Patienten mit kombinierter Nieren-Pankreas-Transplantation, die mittels Protokollbiopsien bis zu 10 Jahre beobachtet wurden, unterscheiden die Autoren zwei Phasen der Entstehung. Während der ersten Phase, die etwa dem ersten Jahr nach Transplantation entspricht, trat bei 94,2% der Patienten eine milde Transplantatnephropathie auf. Diese war assoziiert mit dem Auftreten einer ischämischen Schädigung und klinisch apparenter oder subklinischer Rejektion des Transplantats. Mehr als ein Jahr nach Transplantation waren Zeichen einer Abstoßung eher selten. Diese zweite Phase der Transplantatnephropathie war durch persistierende Gefäßveränderungen und zunehmende tubulointerstitielle Schädigung im Sinne

von tubulärer Atrophie und interstitieller Fibrose sowie unspezifischer Glomerulosklerose gekennzeichnet. Diese Veränderungen waren mit einem zunehmenden Funktionsverlust assoziiert. Zehn Jahren nach Transplantation bestand bei 58,4% dieser Patienten eine schwere Transplantatnephropathie. Dies ist umso bedeutsamer, als bei diesen Nieren-Pankreas-Transplantierten nur Organe sogenannter idealer Spender, d.h. Spender mit geringen Risikofaktoren, transplantiert wurden.

Die histopathologischen Veränderungen im Rahmen der Transplantatnephropathie sind weitgehend überlappend mit den Veränderungen der physiologischen Nierenalterung. Daher weisen transplantierte Organe älterer Spender oft schon bei Transplantation Veränderungen auf, die der Definition einer Transplantatnephropathie entsprechen. Außerdem stellt auch das Alter des Spenders einen wesentlichen prädiktiven Marker für das Auftreten einer Transplantatnephropathie dar. Aus diesen beiden Beobachtungen haben wir die Überlegung abgeleitet, dass es sich bei der Transplantatnephropathie um eine beschleunigte Nierenalterung handeln könnte.

Die biochemischen Prozesse bei Alterung sind im Wesentlichen nur auf zellulärer Ebene und *in vitro* untersucht. Die Prozesse werden als zelluläre Seneszenz beschrieben. Es werden zwei grundlegende Mechanismen, die in der Zellkultur beobachtet werden können, unterschieden:

Die replikative Seneszenz wurde zunächst in kultivierten menschlichen Fibroblasten beobachtet. In Kultur können menschliche somatische Zellen eine begrenzte Anzahl von Teilungen vollziehen, bevor sie in den Zustand der Seneszenz übergehen. Das heißt, die Zellen sind zwar nicht mehr teilungsfähig, überleben aber und sind weiter biochemisch aktiv. In charakteristischer Weise zeigen sie eine abgeflachte Morphologie und exprimieren Seneszenz-assoziierte β -Galaktosidase (SA- β -GAL). Es konnte gezeigt werden, dass für die replikative Seneszenz in menschlichen Zellen die Verkürzung von Telomeren ein entscheidender Mechanismus ist. Telomere sind DNA-Wiederholungssequenzen an den Enden der Chromosomen, die bei jeder Zellteilung verkürzt werden. Ihre Aufgabe ist es, die Enden der Chromosomen gleichsam als Kappen zu schützen um zu verhindern, dass sie als DNA-Strangbrüche erkannt werden. Weitere Aufgaben z.B. bei der Anordnung von Chromosomen bei der Mitose werden vermutet. Telomerasequenzen können durch das Enzym Telomerase synthetisiert werden. Beim Menschen kommt Telomerase nur in Keimbahnzellen und Stammzellen vor. Somatische Zellen verfügen nicht über Telomerase und können verkürzte Telomere nicht verlängern.

Der zweite Mechanismus wird stress or aberrant signalling induced senescence (STASIS) genannt. Kultivierte Zellen von Mäuseembryonen zeigen aufgrund der Expression von Telomerase keine Telomerverkürzung, erreichen aber trotzdem den Zustand der Seneszenz. Dieser ist im Wesentlichen durch die Expression des Zellzyklusregulators p16INK4a (p16) gekennzeichnet. Somit besteht ein zweiter alternativer Mechanismus der Seneszenzinduktion.

In unseren Untersuchungen konnten beide Mechanismen in menschlichen Nieren und der STASIS Mechanismus in Nagernieren nachgewiesen werden (Abb. 1).

Dabei mag das Vorkommen replikativer Seneszenz in der menschlichen Niere überraschend sein, da man die Niere bis vor wenigen Jahren für ein im Wesentlichen post-mitotisches Organ gehalten hat, das nur zur Reparatur von Schädigungen Zellen repliziert. Durch Nachweis der Proliferationsmarker Ki-67 und PCNA gelang es aber bereits in den 90er Jahren zu zeigen, dass auch ohne Schädigung konstant ein gewisser Zellumsatz in der Niere stattfindet. Dies wird durch unsere Daten einer zuneh-

menden Telomerverkürzung in der menschlichen Nierenrinde bestätigt. Es findet also eine permanente Erneuerung von kortikalen Zellen in der menschlichen Niere statt.

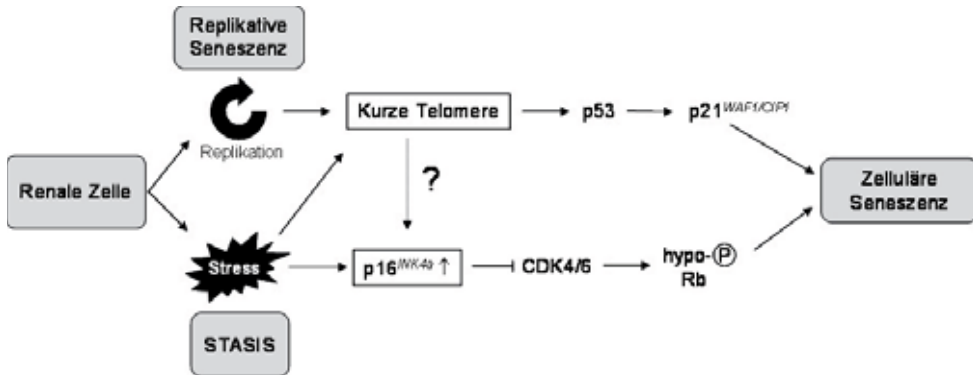


Abb. 1: Die renale Zelle des Menschen nutzt zwei Signalwege: die replikative Seneszenz und den STASIS Mechanismus. Bei der replikativen Seneszenz führt Telomerverkürzung über die vermehrte Expression von p53 zur Induktion von p21WAF1/CIP1, das die zelluläre Seneszenz vermittelt. Der STASIS Mechanismus nutzt p16, das CDK4/6 hemmt und somit über die Hypophosphorylierung (hypo-P) des Retinoblastomproteins (Rb) Seneszenz induziert.

Konsistent finden wir sowohl für die Telomerverkürzung als auch für die Expression von p16 den Befund, dass zelluläre Seneszenz kennzeichnende molekulare Phänomene in der Nierenrinde mit dem Alter zunehmen, hingegen im Nierenmark mit der Alterung unverändert bleiben. Dabei sind sowohl die Telomerlänge als auch die p16 Expression in der Jugend bereits mit der in der Rinde im Alter vergleichbar. Dazu passt auch die Beobachtung, dass die Abnahme der Nierenmasse fast ausschließlich durch eine kortikale Atrophie gekennzeichnet ist. Eine mögliche Ursache für diese Unterschiede zwischen Nierenmark und -rinde mag die unterschiedliche embryonalgeschichtliche Herkunft beider Nierenanteile sein.

Die Seneszenz-Hypothese der Entstehung einer Transplantatnephropathie basiert auf zwei Grundideen: 1. Die Zahl der Zellen eines Organs, die den Zustand der Seneszenz erreicht haben, stellt ein Maß für das biologische Alter eines Organs dar. Gleichzeitig reflektiert sie die Kapazität des Organs zu regenerieren. Und 2. Die während des Transplantationsprozesses auftretenden Stressfaktoren induzieren in den Zellen des Organs selbst zelluläre Seneszenz. Damit kommt es zu einer beschleunigten Alterung des Organs, die sich klinisch als progredienter Funktionsverlust und histologisch mit dem Bild der Transplantatnephropathie manifestiert.

Unser Ziel war es zu zeigen, dass das Krankheitsbild der Transplantatnephropathie tatsächlich mit einer beschleunigten Seneszenz einhergeht. Dies gelang, indem einerseits gezeigt werden konnte, dass mit der Entwicklung einer Transplantatnephropathie die Expression von p16 in den betroffenen Nieren im Vergleich zu der Expression in den gleichen Nieren zum Zeitpunkt ihrer Transplantation dramatisch ansteigt. Andererseits war diese Expression weit höher als dem Alter der Nieren nach zu erwarten gewesen wäre. In Biopsien von transplantierten Nieren mit guter Funktion und ohne das histologische Bild einer Transplantatnephropathie zeigte sich keine vermehrte p16 Expression in Tubuli und Glomeruli, so dass die p16 Expression keine unbedingte Folge der Transplantation ist, sondern mit

der Entstehung einer Transplantatnephropathie assoziiert ist. Zusätzlich konnten wir exemplarisch in wenigen Biopsien von Patienten mit Glomerulonephritiden zeigen, dass auch hier eine für das Alter inadäquat hohe p16 Expression vorliegt. Damit könnte die akzelerierte Seneszenz als pathophysiologischer Faktor auch bei anderen Nierenerkrankungen eine Bedeutung haben.

Indem sie die Expression von Seneszenzfaktoren erhöhen, führen sowohl Stressfaktoren im Rahmen einer Transplantation als auch im Rahmen anderer Nierenerkrankungen zu einem irreversiblen Zellzyklusarrest. Dadurch reduziert sich die Fähigkeit des Organs, bei Auftreten weiterer Stressfaktoren die Organintegrität zu bewahren. In eigenen Maus-Modellen der akuten Abstoßung und Ratten-Modellen der chronischen Abstoßung anderer Arbeitsgruppen wurde eine Induktion von p16 und Telomerverkürzung gezeigt. Außerdem konnten wir nachweisen, dass unkontrollierte Hypertonie in Ratten zu einem Anstieg der p16-Expression in Nieren und Herz und dadurch zu einer Induktion von Seneszenz in diesen Organen führt. Eine antihypertensive Triple-Therapie verhinderte diese Induktion und verbesserte die histopathologischen Veränderungen.

Ein Anstieg der p16 Expression über das Maß der normalen Alterung hinaus spiegelt hier möglicherweise die kumulative Last der verschiedenen Faktoren wie Hirntod des Spenders, Präservierung des Organs, Implantation, Abstoßung, Calcineurin-Inhibitor-Toxizität und von Empfänger-seitigen Faktoren wie Diabetes, Hyperlipidämie und Hypertonie wider. Ähnlich kann sich in Nieren mit Glomerulonephritis der Stress durch die Erkrankung selbst aber auch durch Begleiterscheinungen wie Proteinurie und Hypertonie auswirken. Damit scheint die Seneszenz somatischer Zellen einen gemeinsamen Weg darzustellen, über den normale Alterung, spezifische Erkrankungen und unspezifische Stressfaktoren die Replikations- und Reparaturfähigkeit des Organs erschöpfen.

Im dem auf diese Vorarbeiten aufbauenden IFB-unterstützten Projekt „Features of somatic cellular senescence determine renal graft outcome“ wird nun untersucht, ob die Expression von verschiedenen Seneszenz-Markern in Implantationsbiopsien mit der Langzeittransplantatfunktion assoziiert ist. Das Projekt wird außerdem untersuchen, ob Transplantate, die wiederholt Zeichen des akuten Tubulusschadens aufweisen und die eine schlechtere Langzeitprognose haben, Zeichen für einen akzelerierten Seneszenzprozess aufweisen. In einem molekulargenetischen Ansatz werden wir uns mit Seneszenz-assoziierten Single Nucleotide Polymorphismen und deren Bedeutung für das Transplantatüberleben beschäftigen.

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Ph.D.); Kooperationspartner: Schmitt R, Gwinner W, Rong S, Güler F (Nephrologie, MHH) und Bröcker V, Becker J (Pathologie, MHH); Förderung: IFB Transplantation (BMBF)

Weitere Forschungsprojekte

Strategies overcoming somatic cell senescence lead to better renal graft survival

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Ph.D.), Jacobi, Christoph (Dr. med.), Berkenkamp, Birgit (Dipl. Biochem.); Kooperationspartner: Rong S, Güler F (Nephrologie, MHH), Bröcker V, Becker J (Pathologie, MHH); Förderung: Roche Organ Transplantation Research Foundation

Effect of aldosterone on the development of somatic cell senescence in endothelial cells

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Ph.D.), Hömme, Meike (Dr. sc. hum, Dipl. Biol.); Förderung: European Section of the Aldosterone Council

Cardiovascular risk profile in children and young adults after renal transplantation

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Ph.D.), Kracht, Daniela, Pape, Lars (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Haubitz M, Schmidt BMW (Nephrologie, MHH), Europäische ESCAPE-Studien-
gruppe (Leitung: Schaefer F.v)

Einfluss einer Basisimmunsuppression mit einer Gabe/d auf die Compliance

■ Projektleitung: Pape, Lars (PD Dr. med.); Förderung: Astellas

Regionale Citratantikoagulation in intermittierenden, extrakorporalen Verfahren bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko

■ Projektleitung: Kreuzer, M.

Komplikationen, Risikofaktoren und Outcome des akuten, dialysepflichtigen Nierenversagens bei Kindern und Jugendlichen

■ Projektleitung: Kreuzer, M.

Immunomonitoring by virus-specific T cells and evaluation as a prognostic marker for virus-induced diseases after solid organ transplantation (IVIST-Study)

■ Projektleitung: Pape, Lars (PD Dr. med.), Ahlenstiel, Thurid (Dr. med.); Kooperationspartner: Heim, A (Virologie, MHH); Förderung: IFB Transplantation (BMBF)

Einfluss einer reduzierten CsA-Dosis in Kombination mit MMF auf die Langzeitnieren- transplantatfunktion

■ Projektleitung: Pape, Lars (PD Dr. med.); Förderung: Roche

Therapieänderung nach Protokollbiopsien nach Nierentransplantation: Einfluss auf das Outcome

■ Projektleitung: Kanzelmeyer, Nele (Dr. med.), Melk, Anette (Prof. Dr. med. Ph.D.), Pape, Lars (PD Dr. med.)

Proteomanalyse im Urin als diagnostisches Verfahren bei Fanconi-Syndrom: Prospektive und retrospektive Studie

■ Projektleitung: Drube, J

Bestimmung CMV- und Adenovirus-spezifischer T-Zellen nach pädiatrischer Nieren- transplantation

■ Projektleitung: Pape, Lars (PD Dr. med.), Ahlenstiel, Thurid (Dr. med.)

Everolimus and Low-Dose CsA after induction with Basiliximab, Prednisolone and Ciclosporine A

■ Projektleitung: Pape, Lars (PD Dr. med.); Förderung: EudraCT 2006-001407-11, Novartis

Proteomanalyse im Urin als diagnostisches Verfahren bei vesicoureteralem Reflux: Prospektive und retrospektive Studie

■ Projektleitung: Drube, J, Ehrich, Jochen (Prof. Dr. med.); Förderung: ProInno

Aktivierung von mTOR in Nephrektomiepräparaten von pädiatrischen ARPKD-Patienten

■ Projektleitung: Pape, Lars (PD Dr. med.), Franke, Doris (Dr. med.); Kooperationspartner: Haffner, D (Universität Rostock)

HAES (Voluven®) vs. Humanalbumin 20% in der Nephrotischen Krise: Randomisierte Studie Projekt abgeschlossen

■ Projektleitung: Pape, Lars (PD Dr. med.), Ehrich, Jochen (Prof. Dr. med.)

EPO bei dialysepflichtigem Hämolytisch-Urämischem Syndrom als Endothelzell-protectiver Faktor: Randomisierte Studie. Projekt abgeschlossen

■ Projektleitung: Pape, Lars (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Haubitz, M (Nephrologie, MHH)

TWIST-Studie (Frühe Steroidreduktion nach Nierentransplantation)

■ Projektleitung: Pape, Lars (PD Dr. med.)

GFR-Bestimmung nach Nierentransplantation / Vergleich nuklearmedizinischer mit laborchemischen Methoden

■ Projektleitung: Pape, Lars (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Berding, G (Nuklearmedizin, MHH)

Wachstum und Entwicklung chronisch kranker Kinder: der Einfluss von Gender und erworbenen bzw. angeborenen Erkrankungen

■ Projektleitung: Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.), Franke, Doris (Dr. med.)

Wachstumshormontherapie bei Kindern mit hypophosphatämischer Rachitis: Eine Multi-centerstudie

■ Projektleitung: Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.); Kooperationspartner: Haffner, D (Universität Rostock); Förderung: Pfizer Pharma

Anthropometrische und psychomotorische Veränderungen bei Kindern mit idiopathischem Wachstumshormonmangel vor und nach Therapie mit Wachstumshormon

■ Projektleitung: Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.), Franke, Doris (Dr. med.)

Wachstumshormontherapie bei niereninsuffizienten Kindern unter 3 Jahren

■ Projektleitung: Franke, Doris (Dr. med.); Förderung: Novo Nordisk

Wachstumsstörungen bei Kindern mit chronischer Leberinsuffizienz und assoziierter Niereninsuffizienz vor und nach Lebertransplantation

■ Projektleitung: Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.), Franke, Doris (Dr. med.), Pfister, Eva (Dr. med.); Förderung: Novo Nordisk

Improvement of growth, motor and cognitive function after pediatric transplantation

■ Projektleitung: Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.), Franke, Doris (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation (BMBF)

Störungen des Energiestoffwechsels sowie der Fettsäureoxidation einschließlich ATPsynthase Regulation bei Organdysfunktion

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.), Lücke, Thomas (PD Dr. med.), Illsinger Sabine (Dr. med.)

Effekt von Ciclosporin A auf Energie- und Fettsäurestoffwechsel in vivo und in vitro (HUVEC)

■ Projektleitung: Illsinger Sabine (Dr. med.), Das, Anibh M (Prof. Dr. med.), Hartmann, Hans (Dr. med.), Lücke, Thomas (PD Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation (BMBF)

Effekt von Tacrolimus auf Energie- und Fettsäurestoffwechsel in vitro auf Endothelzellen

■ Projektleitung: Illsinger Sabine (Dr. med.), Das, Anibh M (Prof. Dr. med.), Hartmann, Hans (Dr. med.), Lücke, Thomas (PD Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation (BMBF)

Energiestoffwechsel in Endothelzellen aus Schwangerschaften mit HELLP-Syndrom

■ Projektleitung: Illsinger Sabine (Dr. med.), Das, Anibh M (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hass, R (Frauenklinik, MHH), Sander J, Sander S, Janzen N (Screeninglabor Hannover)

Beeinflussung des Energie- und Membranstoffwechsels sowie Proteintraffickings bei M. Niemann-Pick Typ C

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Naim H (Biochemie, Tierärztliche Hochschule Hannover); Förderung: Actelion

Lipid composition, Lipid-raft-associated Proteins and Enzyme Trafficking bei M. Fabry

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Naim H (Biochemie, Tierärztliche Hochschule Hannover); Förderung: Shire

Effekt der Kryokonservierung auf den Energiestoffwechsel von humanen Hepatozyten

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.), Illsinger Sabine (Dr. med.); Förderung: Cytonet

Junge Erwachsene mit PKU: Alimentäre Defizite, Körperzusammensetzung, neuronale Datenverarbeitung und zerebrale Bildgebung

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.), Kanzelmeyer, Nele (Dr. med.), Meyer, Ute, Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.), Illsinger Sabine (Dr. med.), Lücke, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Ding XQ (Neuroradiologie der MHH); Förderung: Meta X

Genotyp/Phänotyp Korrelation sowie Immunologie bei Schimke-immunoossärer Dysplasie

■ Projektleitung: Lücke, Thomas (PD Dr. med.), Das, Anibh M (Prof. Dr. med.), Ehrich, Jochen (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Tsikas D (Klin. Pharmakologie, MHH), Boerkoel CF (Dept. of Molec. and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Texas, USA), Lewis D (Stanford, USA)

NO-Stoffwechsel bei metabolischen und nephrologischen Erkrankungen

■ Projektleitung: Lücke, Thomas (PD Dr. med.), Das, Anibh M (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Tsikas D (Klin. Pharmakologie, MHH)

Referenzwerte für Aminosäuren, Organische Säuren, NO-Metabolite und Oxalsäure bei Frühgeborenen

■ Projektleitung: Illsinger Sabine (Dr. med.), Lücke, Thomas (PD Dr. med.), Das, Anibh M (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bohnhorst B (Abteilung Pädiatrie I, MHH)

Wechselwirkung zwischen NO-Stoffwechsel und mitochondrialer Funktion in HUVEC

■ Projektleitung: Lücke, Thomas (PD Dr. med.), Kanzelmeyer Nele (Dr. med.), Das, Anibh M (Prof. Dr. med.)

Physiologische Entwicklung von Acylcarnitin- und Aminosäurekonzentrationen bei Kindern

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.), Lücke, Thomas (PD Dr. med.); Förderung: Sander J, Sander S, Janzen N (Screeninglabor Hannover)

Beeinflussung von Atmungskettenfunktion und mitochondrialer DNA-Depletion durch ‚Nucleoside-analogue reverse transcriptase‘ Inhibitoren in Präadipozyten

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.), Lücke, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Behrens GMN (Immunologie, MHH)

Sucrase-Isomaltase Mangel: Genotyp-Phänotyp Korrelation

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.), Lücke, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Naim H (Biochemie, Tierärztliche Hochschule Hannover); Förderung: Orphan Europe

Neurologische und psychometrische Folgen bei Kindern mit hämolytisch-urämischem Syndrom

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr. med.), Ehrich, Jochen (Prof. Dr. med.)

Neurologische und psychometrische Folgen bei Kindern mit neonatalem Nierenversagen und chronischer Niereninsuffizienz

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr. med.), Ehrich, Jochen (Prof. Dr. med.)

Retrospektive Analyse der neurologischen Komorbidität nierentransplanteder Kinder und Jugendlicher

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr. med.), Lücke, Thomas (PD Dr. med.), Pape, Lars (PD Dr. med.)

Entwicklungsneurologische Untersuchungen bei Kindern mit angeborenen lysosomalen Speichererkrankungen nach Stammzelltransplantation

■ Projektleitung: Lücke, Thomas (PD Dr. med.), Hartmann, Hans (Dr. med.), Das, Anibh M (Prof. Dr. med.)

Therapie idiopathischer generalisierter Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen mit Valproinsäure versus Topiramat: Effekte auf Gewicht und Fettstoffwechsel

■ Projektleitung: Lücke, Thomas (PD Dr. med.), Hartmann, Hans (Dr. med.)

Untersuchungen zur pathophysiologischen Bedeutung des NO-Metabolismus bei Kindern und Jugendlichen mit Migräne

■ Projektleitung: Lücke, Thomas (PD Dr. med.), Hartmann, Hans (Dr. med.)

Verbesserung der Compliance nach Lebertransplantation durch Einmalgabe der Basisimmunsuppression

■ Projektleitung: Bindeballe, Karen (Dr. med.), Pfister, Eva D (Dr. med.), Pape, Lars (PD Dr. med.), Baumann Ulrich (Prof. Dr. med.); Förderung: Astellas

Multiple Washout Technik zur Beurteilung früher pulmonaler Veränderungen beim Alpha-1-Antitrypsinmangel

■ Projektleitung: Pfister, Eva D (Dr. med.), Bindeballe, Karen (Dr. med.); Kooperationspartner: Hansen G, Gappa M, Schwerk N (Abteilung Pädiatrie I, MHH)

SINTRA-Study (Evaluation der intraoperativen Steroidgabe bei primärer Lebertransplantation im Kindesalter), Multicenterstudie

■ Projektleitung: Rauschenfels, Stefan, Baumann Ulrich (Prof. Dr. med.), Pfister, Eva D (Dr. med.); Förderung: Novartis

Evaluation bezüglich der Sicherheit einer Immunsuppression mit MMF und reduzierter CsA-Dosis im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation

■ Projektleitung: Rauschenfels, Stefan, Pfister, Eva D (Dr. med.); Förderung: Roche

Evaluation nicht-invasiver Fibrosemarker bei kindlichen Lebererkrankungen

■ Projektleitung: Goldschmidt, Imeke (Dr. med.), Bindeballe, Karen (Dr. med.), Pfister, Eva D (Dr. med.), Baumann Ulrich (Prof. Dr. med.)

Originalpublikationen

Achenbach J, Mengel M, Tossidou I, Peters I, Park JK, Haubitz M, Ehrich JH, Haller H, Schiffer M. Parietal epithelia cells in the urine as a marker of disease activity in glomerular diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008;23(10):3138-3145

Billing H, Rieger S, Ovens J, Susal C, Melk A, Waldherr R, Opelz G, Tönshoff B. Successful treatment of chronic antibody-mediated rejection with IVIG and rituximab in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation* 2008;86(9):1214-1221

Das AM, Illsinger S, Hartmann H, Oehler K, Bohnhorst B, Kuehn-Velten N, Luecke T. Prenatal Benzotate Treatment in Urea Cycle Defects. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2008;DOI: 10.1136/adc.2008.144824

Deguchi K, Clewing JM, Elizondo LI, Hirano R, Huang C, Choi K, Sloan EA, Lücke T, Marwedel KM, Powell R D Jr, Santa Cruz K, Willaime-Morawek S, Inoue K, Lou S, Northrop JL, Kanemura Y, van der Kooy D, Okano H, Armstrong DL, Boerkoel CF. Neurologic phenotype of Schimke immuno-osseous dysplasia and neurodevelopmental expression of SMARCAL1. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2008;67(6):565-577

Drube J, Schiffer E, Mischak H, Kemper M, Neuhaus T, Pape L, Lichtinghagen R, Ehrich J HH. Urinary proteome pattern in children with DeToni-Debre-Fanconi syndrome. *Pediatric Nephrology* 2008;23(9):1692-1692

Ehrich JH, Pape L, Schiffer M. Corticosteroid-resistant nephrotic syndrome with focal and segmental

glomerulosclerosis : an update of treatment options for children. *Paediatr. Drugs* 2008;10(1):9-22

Elizondo LI, Cho KS, Zhang W, Yan J, Huang C, Huang Y, Choi K, Sloan EA, Deguchi K, Lou S, Baradaran-Heravi A, Takashima H, Lücke T, Quiocho FA, Boerkoel CF. Schimke immuno-osseous dysplasia: SMARCAL1 loss-of-function and phenotypic correlation. *J. Med. Genet.* 2009;46(1):49-59

Glas J, Konrad A, Schmechel S, Dambacher J, Seiderer J, Schroff F, Wetzke M, Roeske D, Török HP, Tonenchi L, Pfennig S, Haller D, Griga T, Klein W, Epplen JT, Folwaczny C, Lohse P, Göke B, Ochsenkühn T, Mussack T, Folwaczny M, Müller-Myhsok B, Brand S. The ATG16L1 gene variants rs2241879 and rs2241880 (T300A) are strongly associated with susceptibility to Crohn's disease in the German population. *Am. J. Gastroenterol.* 2008;103(3):682-691

Glas J, Maier K, Wetzke M, Henninger M, Weiss EH, Folwaczny M. MICA*055: a new allele with eight GCT repeats in the exon 5 microsatellite. *Tissue Antigens* 2008;72(4):410-411

Heeringa SF, Vlangos CN, Chernin G, Hinkes B, Gbadegesin R, Liu J, Hoskins BE, Ozaltin F, Hildebrandt F, Members of the APN Study Group. Thirteen novel NPHS1 mutations in a large cohort of children with congenital nephrotic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008;23(11):3527-3533

Höcker B, Kovarik JM, Daniel V, Opelz G, Fehrenbach H, Holder M, Hoppe B, Hoyer P, Jungraithmayr TC, Köpf-Shakib S, Laube GF, Müller-Wiefel

- DE, Offner G, Plank C, Schröder M, Weber LT, Zimmerhackl LB, Tönshoff B. Pharmacokinetics and immunodynamics of basiliximab in pediatric renal transplant recipients on mycophenolate mofetil comedication. *Transplantation* 2008;86(9):1234-1240
- Illsinger S, Lücke T, Peter M, Rüter JP, Wanders RJ, Deschauer M, Handig I, Wuyts W, Das AM. Carnitine-palmitoyltransferase 2 deficiency: Novel mutations and relevance of newborn screening. *Am.J.Med.Genet.A.* 2008;146A(22):2925-2928
- Illsinger S, Lücke T, Vaske B, Schmidt KH, Bohnhorst B, Das AM. Developmental changes of oxalate excretion in enterally fed preterm infants. *J.Inherit.Metab.Dis.* 2009;32(1):102-108
- Koehler NK, Roebbert M, Dehghani K, Ballmaier M, Claus P, von Hörsten S, Shing M, Odin P, Strehlau J, Heidenreich F. Up-regulation of platelet-derived growth factor by peripheral-blood leukocytes during experimental allergic encephalomyelitis. *J.Neurosci.Res.* 2008;86(2):392-402
- Lücke T, Kanzelmeyer N, Baradaran-Heravi A, Boerkoel CF, Burg M, Ehrich JH, Pape L. Improved outcome with immunosuppressive monotherapy after renal transplantation in Schimke-immuno-osseous dysplasia. *Pediatr.Transplant.* 2008;DOI: 10.1111/j.1399-3046.2008.01013.x
- Lücke T, Kanzelmeyer N, Chobanyan K, Tsikas D, Franke D, Kemper MJ, Ehrich JH, Das AM. Elevated asymmetric dimethylarginine (ADMA) and inverse correlation between circulating ADMA and glomerular filtration rate in children with sporadic focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Nephrol.Dial.Transplant.* 2008;23(2):734-740
- Lücke T, Pape L. Disseminated cutaneous papillomas in Schimke immuno-osseous dysplasia. *NDT Plus* 2008;1(1):49-50
- Melk A, Schmidt BM, Braun H, Vongwiwatana A, Urmson J, Zhu LF, Rayner D, Halloran PF. Effects of donor age and cell senescence on kidney allograft survival. *Am.J.Transplant.* 2009;9(1):114-123
- Offner G, Toenshoff B, Höcker B, Krauss M, Bulla M, Cochat P, Fehrenbach H, Fischer W, Foulard M, Hoppe B, Hoyer PF, Jungraithmayr TC, Klaus G, Latta K, Leichter H, Mihatsch MJ, Misselwitz J, Montoya C, Müller-Wiefel DE, Neuhaus TJ, Pape L, Querfeld U, Plank C, Schwarke D, Wygoda S, Zimmerhackl LB. Efficacy and safety of basiliximab in pediatric renal transplant patients receiving cyclosporine, mycophenolate mofetil, and steroids. *Transplantation* 2008;86(9):1241-1248
- Pape L, Ahlenstiel T, Kreuzer M, Drube J, Froede K, Franke D, Ehrich JH, Haubitz M. Early erythropoietin reduced the need for red blood cell transfusion in childhood hemolytic uremic syndrome-a randomized prospective pilot trial. *Pediatr.Nephrol.* 2009;24(5):1061-1064
- Pape L, Ahlenstiel T, Kreuzer M, Ehrich JH. Improved gastrointestinal symptom burden after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in kidney transplanted children. *Pediatr.Transplant.* 2008;12(6):640-642
- Pape L, Ehrich J. Equivalent efficacy of HES 130/0.4 and Albumin infusions in children. *Internet Journal of Pediatrics and Neonatology* 2008;8(2)
- Petersen C, Harder D, Abola Z, Alberti D, Becker T, Chardot C, Davenport M, Deutschmann A, Khelif K, Kobayashi H, Kvist N, Leonhardt J, Melter M, Pakarinen M, Pawlowska J, Petersons A, Pfister ED, Rygl M, Schreiber R, Sokol R, Ure B, Veiga C, Verkade H, Wildhaber B, Yerushalmi B, Kelly D. European biliary atresia registries: summary of a symposium. *Eur.J.Pediatr.Surg.* 2008;18(2):111-116

- Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W, Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr.Nephrol.* 2008;23(9):1483-1493
- Rauschenfels S, Krassmann M, Al-Masri AN, Verhagen W, Leonhardt J, Kuebler JF, Petersen C. Incidence of hepatotropic viruses in biliary atresia. *Eur.J.Pediatr.* 2009;168(4):469-476
- Sauer M, Meissner B, Fuchs D, Gruhn B, Kabisch H, Erttmann R, Suttorp M, Beilken A, Luecke T, Welte K, Grigull L, Sykora KW. Allogeneic blood SCT for children with Hurler's syndrome: results from the German multicenter approach MPS-HCT 2005. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(5):375-381
- Schmechel S, Konrad A, Diegelmann J, Glas J, Wetzke M, Paschos E, Lohse P, Göke B, Brand S. Linking genetic susceptibility to Crohn's disease with Th17 cell function: IL-22 serum levels are increased in Crohn's disease and correlate with disease activity and IL23R genotype status. *Inflamm.Bowel Dis.* 2008;14(2):204-212
- Wedekin M, Ehrich JH, Offner G, Pape L. Aetiology and outcome of acute and chronic renal failure in infants. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2008;23(5):1575-1580
- Westhoff JH, Hilgers KF, Steinbach MP, Hartner A, Klanke B, Amann K, Melk A. Hypertension induces somatic cellular senescence in rats and humans by induction of cell cycle inhibitor p16INK4a. *Hypertension* 2008;52(1):123-129
- Zivicnjak M, Franke D, Zenker M, Hoyer J, Lücke T, Pape L, Ehrich JH. SMARCA1 mutations: A cause of prepubertal idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr.Res.* 2008;DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181998a74
- Zivicnjak M, Smolej Narancic N, Szivovicza L, Franke D, Hrenovic J, Bisof V, Tomas Z, Skaric-Juric T. Gender-specific growth patterns of transversal body dimensions in Croatian children and youth (2 to 18 years of age). *Coll.Antropol.* 2008;32(2):419-431
- Zwickler T, Lindner M, Aydin H, Baumgartner M, Bodamer O, Burlina A, Das A, deKlerk J, Gökçay G, Grünwald S, Guffon N, Maier E, Morava E, Geb S, Schwahn B, Walter J, Wendel U, Wijburg F, Müller E, Kölker S, Hörster F. Diagnostic work-up and management of patients with isolated methylmalonic acidurias in European metabolic centres. *J.Inherit.Metab.Dis.* 2008;31(3):361-367

Übersichtsarbeiten

- Lun A, Suslovych M, Drube J, Ziebig R, Pavicic L, Ehrich JH. Reliability of different expert systems for profiling proteinuria in children with kidney diseases. *Pediatr.Nephrol.* 2008;23(2):285-290
- Meyer U, Lange K. Schulungsprogramm für Kinder und Jugendliche mit PKU - PKU gut erklären. *Prävent. Rehabil.* 2008;20(1):31-33
- Pape L, Ehrich J. Pediatric Kidney Transplantation: options and decision making. *Pediatric Health* 2008;2(2):217-223
- Pape L, Kreuzer M, Ahlenstiel T. Hämaturie. *Kinder- und Jugendarzt* 2008;39(10):707-710

Buchbeiträge, Monografien

- Ehrich JH, Zivicnjak M, Hartmann H. Geschlechtsunterschiede im Kindesalter: Wachstum, Entwicklung und Krankheit. In: Rieder A, Lohff B. [Hrsg.]: *Gender Medizin : geschlechtsspezifische Aspekte*

für die klinische Praxis.-2., überarb. und erw. Aufl.-
Wien u.a.:Springer, 2008.-S.73-88

Hartmann H, Neuhäuser G. Entwicklungsstörungen:
Ursachen und Diagnostik. In:Aksu F. [Hrsg.]:
Neuropädiatrie.-3. Aufl.-Bremen u.a.:UNI-MED
Verl., 2008.-S.240-252-(UNI-MED Science)

Melk A. Tools for Renal Tissue Analysis. In:Geary
DF. [Hrsg.]:Comprehensive pediatric nephrology.-
Philadelphia, Pa.:Mosby, Elsevier, 2008.

Tönshoff B, Melk A. Immunosuppression in
pediatric kidney transplantation. In:Geary DF,
Schaefer F. [Hrsg.]:Comprehensive pediatric
nephrology.-Philadelphia, Pa.:Mosby, Elsevier,
2008.

Abstracts

2008 wurden 62 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Lücke, Thomas (PD Dr. med.): L-Arginin-NO-
und Energiestoffwechsel im Kindesalter unter
besonderer Berücksichtigung der Schimke-Immu-
noosären Dysplasie und des M. Fabry.

Promotionen

Höppner, Wiebke: Mitochondriale Atmungsket-
tenkomplexe in humanen Hautfibroblasten: Effekt
endogener Speicherung von Gb3 bei M. Fabry
und Effekt exogener Zufuhr des Antiepileptikums
Valproinsäure.

Müthig, Sina: Atmungskettenenzyme in Fibro-
blasten von Patienten mit M. Fabry: Wirkung der
Enzyersatztherapie in vitro.

Schmidt, Esther: Energiereiche Phosphate in huma-
nen Hautfibroblasten: Effekt endogener Speiche-
rung von Gb3 bei M. Fabry und Effekt exogener
Zufuhr des Antiepileptikums Valproinsäure.

Völker, Sina: Differentes Längenwachstum von
Kindern und Jugendlichen mit angeborener, he-
reditärer und erworbener Niereninsuffizienz.

Wissenschaftspreise

Drube, Jens: Else-Kröner-Fresenius-Preis der Ge-
sellschaft für Pädiatrische Nephrologie.

Franke, Doris (Dr. med.): Posterpreis der Gesell-
schaft für Nephrologie und der Deutschen Arbeits-
gemeinschaft für Klinische Nephrologie im Rahmen
des Kongresses für Nephrologie in Tübingen.

Pape, Lars (PD Dr. med.): Astellas-Forschungpreise
der Deutschen Transplantations-Gesellschaft.

Schildhorn, Carolin; Posterpreis im Rahmen der
104. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft
für Kinder- und Jugendheilkunde in München.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Das, Anibh M (Prof. Dr. med.): Mitglied im „Wis-
senschaftlichen Beirat der Deutschen Gesellschaft
für Muskelkranke“; Mitglied im Vorstand der
„Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Stoffwechsel-
störungen“.

Hartmann, Hans (Dr. med.): Tätigkeit als Experte
für Entwicklung einer evidenzbasierten Diagnostik-
und Therapierichtlinie für Neugeborenenanfälle
(Leitung: Dr. M. Elia, WHO Collaborating Centre
for Training and Research in Neuroscience).

Baumann Ulrich (Prof. Dr. med.): Organisation
und Leitung des „Young Investigator Forums“ der
European Society for Paediatric Gastroenterology,
Hepatology and Nutrition (gemeinsam mit 3 an-
deren Kollegen).

Klinik für Kinderheilkunde, Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie

■ Direktor: Prof. Dr. Gesine Hansen

Tel.: 0511 / 532-9138 • E-Mail: paed-pulmo-neo@mh-hannover.de • <http://kinderheilkunde1-mhh.de>

Forschungsprofil

Die in der Abteilung bestehenden Forschungsschwerpunkte orientieren sich an den klinischen Schwerpunkten in den Gebieten der pädiatrischen Pneumologie, Neonatologie, Allergologie, Immunologie und Rheumatologie. Das Forschungsprofil der Abteilung umfasst sowohl klinische Forschung als auch experimentelle Forschung.

Experimentelle Forschung

Ein neuer immunologisch-allergologischer Forschungsschwerpunkt der Abteilung ist mit der Leitung der Abteilung durch Prof. Gesine Hansen im November 2005 entstanden. Ihre Arbeitsgruppe sucht nach immunmodulatorischen Mechanismen zur kausalen Therapie des allergischen Asthma bronchiale bzw. anderer allergischer Erkrankungen und beschäftigt sich dabei vor allem mit der Interaktion von Antigen-präsentierender Zelle und T Zelle sowie den Mechanismen der Induktion von Toleranz gegenüber Antigenen wie Allergenen und des Zusammenhangs von Infektion und Allergieentstehung. Diese Thematik integriert sich gut in die Forschungslandschaft der MHH (z.B. SFB 587, SFB 566, Graduiertenkolleg Allergologie). Darüber hinaus entwickelt ihre Arbeitsgruppe neue Methoden zur immunologischen Diagnostik. Der allergologisch-pneumologische Forschungsschwerpunkt wird zusätzlich durch die Berufung von Prof. Michael Kabesch gestärkt, der ein international anerkannter Forscher zur Asthma-Genetik ist. Ein fest etablierter wissenschaftlicher Schwerpunkt der Abteilung wird durch die Forschergruppe von Prof. Dr. Dr. Tümmler vertreten, die die Pathogenese der Mukoviszidose und die Genomik von *Pseudomonas aeruginosa*, einem besonders für die Patienten mit Mukoviszidose hochpathogenen Erreger, untersucht. Darüberhinaus analysiert die Forschergruppe Mechanismen der Kolonisation, Invasion und Persistenz von *Pseudomonas aeruginosa* im Respirationstrakt. Ebenso auf *Pseudomonas* fokussiert hat sich die wissenschaftliche Arbeitsgruppe von PD Dr. Ulrich Baumann, die im Mausmodell Untersuchungen zur Entwicklung einer mukosalen *Pseudomonas*-Vakzine für Patienten mit Mukoviszidose durchführt. Gemeinsam mit den Herz-Thorax-Chirurgen ist die Abteilung an klinischen und experimentellen Untersuchungen zur Lungen-Transplantation beteiligt. Frau Prof. Christiane Dammann stärkt mit ihren Untersuchungen zu den molekularen Mechanismen der Lungenentwicklung die wissenschaftliche Verbindung von Neonatologie und Pulmonologie in der Abteilung.

Klinische Forschung

Die in der Grundlagenforschung verfolgten Schwerpunkte sind ebenso in der klinischen Forschung vertreten. Die MHH Hannover stellt eines der größten Mukoviszidose Zentren Deutschlands dar. PD

Dr. Manfred Ballmann leitet eine multizentrische, multinationale prospektiv-randomisierte Studie, in der die optimale Therapie des Typ 3 Diabetes bei Mukoviszidose untersucht wird. Weiteres Thema ist die erweiterte Diagnostik bei Kindern, bei denen ein Verdacht auf Mukoviszidose besteht, der mit den Standardmethoden nicht geklärt werden kann. Die Allergologie wird nicht nur in der Grundlagenforschung, sondern auch in der klinischen Forschung durch die Arbeitsgruppe von Prof. Gesine Hansen und Prof. Michael Kabesch weiter gefördert. Hierbei interessieren vor allem die Mechanismen der Toleranzinduktion gegen Allergene, des Brechens von bereits etablierter Toleranz gegen Allergene, die Ursachen für die Entstehung von Allergien. Weiterer Schwerpunkt sind die genaue Klassifikation des schweren allergischen Asthma bronchiale und die Optimierung der therapeutischen Strategien. In der Neonatologie werden Untersuchungen zur Entwicklung des Immunsystems der Frühgeborenen unter dem besonderen Aspekt der Toleranz und Abwehr durchgeführt.

In der pädiatrischen Rheumatologie mit einer der größten Rheuma-Ambulanzen Deutschlands werden in Kooperation mit anderen Zentren internationale Therapiestudien durchgeführt. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Versorgungsforschung mit besonderer Berücksichtigung der Bedürfnisse betroffener Patienten und ihrer Familien. Die MHH gehört zu den beiden größten Immundefektzentren in Deutschland. Unter Leitung von PD Dr. Ulrich Baumann werden im Rahmen von EU-geförderten multinationalen Studien die pulmonalen Komplikationen bei Primären Immundefekten untersucht. Daneben leitet PD Dr. Baumann in einem nationalen Forschungsverbund die Entwicklung von Patientenschulungen für diese Patientengruppe.

Forschungsprojekte

Auf dem Weg zum intelligenten Cytometer

Im 21. Jahrhundert, der Moderne, freute sich der nunmehr als „modern“ deklarierte Mensch über die vielen technischen Errungenschaften und nutzte sie ausgiebig. In der Wissenschaft war das Ergebnis ein riesiger Berg von Daten, Wissen, Informationen, der von Technologien wie DNA-Sequenzern, Massenspektrometern oder Microarrays produziert wurde. Im Vergleich zu diesem unglaublichen Reichtum an Wissen blieb jedoch der Nutzen, der sich daraus schöpfen liess, bislang relativ begrenzt. Dies gilt für die Medizin insbesondere. Obwohl wir hunderte neue Biomarker gefunden haben, die unsere Labore ameisensleißig messen, bleibt der Nutzwert, nämlich eine Änderung der Therapiestrategie des Arztes nach Erhalt des Messwertes, beschränkt. Ein simples Beispiel: Den schärfsten Trennwert für die Entscheidung „bakterielle Pneumonie ja/nein“ bietet nicht etwa das Röntgenbild (50-78% Sensitivität) oder der allseits beliebt CRP-Wert. Die mit Abstand höchste diagnostische Spezifität hat immer noch die Klinik (Husten, Fieber, Dyspnoe). So ist laut WHO-Definition bei einer normalen Atemfrequenz eine Pneumonie bereits mit einer Sicherheit von 98% ausgeschlossen. Nun, woran liegt es, dass wir aus diesem Wissensschatz des letzten Jahrhunderts so wenig Nutzen schlagen können? Die Antwort ist vielschichtig. Zum einen ist der Zugang zu diesem Wissensberg relativ schwierig und in seiner Komplexität für den Menschen nicht mehr zu fassen. Zum anderen ist die Aussagekraft eines einzelnen Messparameters bei einem biologisch so heterogenen System wie dem

menschlichen Körper relativ beschränkt, erst das Zusammenspiel mit einer Vielzahl weiterer Marker führt zu einer hohen Vorhersagekraft der Messung. Die Herausforderung dieses Jahrhunderts, der „Postmoderne“, wird es sein, zum einen die immensen Möglichkeiten der Informationstechnologien zu nutzen, um Wissen kontextbezogen, strukturiert und sinnvoll immer und überall zugänglich und nutzbar zu machen. Zum anderen brauchen wir Messmethoden, die eine Vielzahl an Informationen parallel analysieren, aber auch auswerten können. Auf dem Gebiet der Genomik spiegelt sich dies im Wettlauf um das vielzitierte 1000\$-Genom wider – die Entwicklung von Technologien, die komplette Genome innerhalb von Stunden für sehr geringe Kosten auslesen können. In der Proteomik werden derzeit Lab-on-Chip-Systeme klinisch getestet, die 50 verschiedene Laborparameter direkt am Krankenbett messen können. Die sinnvolle Verknüpfung von Informatik und Hochdurchsatz-Analyse machen Fortschritt also erst handhabbar.

Unser Labor hat sich in den letzten Jahren mit der Entwicklung von Methoden beschäftigt, die diese Möglichkeiten auch für die Analyse von Zellen (=Cytometrie) zur Verfügung stellen können. Denn im Phänotyp und der Funktion der Zelle spiegelt sich letztendlich das eigentliche Korrelat einer Erkrankung wider. Denn der Nachweis eines Biomarkers gewinnt meist erst durch Assoziation mit einer bestimmten Zellart (z.B. Tumorzelle) seine spezifische Aussagekraft. Bei den hier vorgestellten Arbeiten ging es uns darum, beliebig viele Messwerte/Marker an Zellen aus einer beliebigen Probe analysieren und auswerten zu können. Dies ist nicht trivial, denn momentan verfügbare Methoden wie die Durchflusszytometrie können im Durchschnitt 4 Marker pro Zelle bestimmen, und nur mit relativ großem Aufwand sind inzwischen bis zu 17, vor der Analyse bereits festzulegende Marker zu bestimmen. Die von uns 2008 vorgestellte Technologieplattform der Explorativen Cytometrie erlaubt es nun, beliebig viele Marker pro Zelle schrittweise zu analysieren, wobei die Auswahl der Marker „online“ während der Analyse erfolgen kann. Eine Kombination verschiedener Technologien erlaubt einen Workflow, der durch Interaktion zwischen iterativer Chip-basierter Cytometrie und einer Cytometrie-Ontologie eine Art intelligentes Cytometer realisiert (Abbildung 1).

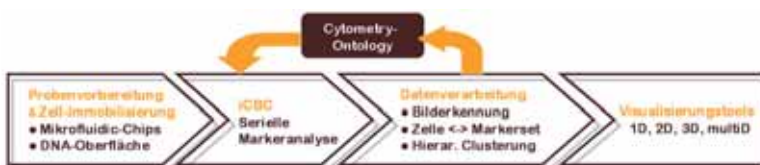


Abb. 1: Workflow ‚Explorative Cytometrie‘: Die Kombination von iterativer Chip-basierter Cytometrie (iCBC) und verschiedenen Informationstechnologien (z.B. Ontologien) führt zu einer Art intelligentem Zytometer, dass durch Interaktion zwischen Informatik und Cytometer eine selbständige, schrittweise Analyse der Probe ermöglicht (Erklärung siehe Text).

Wie funktioniert nun unsere Technologie? Grundvoraussetzung für eine beliebig tiefe, schrittweise Analyse ist in diesem Fall, dass die Zelle nicht, wie bei der Durchflusszytometrie, nach der Messung verloren geht. Vielmehr muss die Zelle in jedem Analyseschritt wieder und wieder eindeutig identifizierbar und wiederauffindbar sein. Wir haben dieses Problem gelöst, in dem wir sogenannte Mikrofluidic-Chips mit Spezialoberflächen-Beschichtung entwickelten, die lebende Zellen „magisch anziehen“ (Abbildung 2).

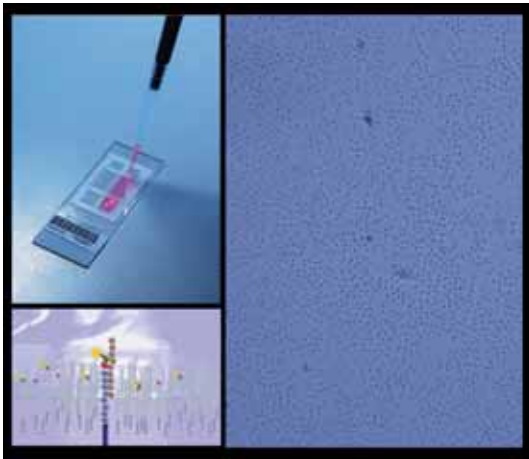


Abb. 2: Mikrofluidic Chips mit DNA-beschichteter Oberfläche wurden von uns mit Eigenschaften entwickelt, die dazu führen, dass Zellen aus einer Lösung selbständig an dieser Oberfläche immobilisiert werden und lebend für eine weitere Analyse zur Verfügung stehen.

Als Beschichtung verwendeten wir DNA (Desoxyribonukleinsäure). Wenn man DNA-Ketten in hoher Dichte auf Oberflächen aufbringt, entstehen starke elektrostatische Felder, die anziehend oder abstoßend wirken können. In diesem Fall sorgen sie dafür, dass beliebige Zellen aus einer Lösung lebend auf dieser Oberfläche immobilisiert werden. Scant ein Computer-gesteuertes Mikroskop diese Oberfläche ab, so ist es möglich, jeder erkannten Zelle eine eindeutige räumliche „Adresse“ zuzuweisen. Diese Adresse kann später, bei nachfolgenden Analysen, immer wieder gefunden werden, womit nachfolgend analysierte Marker wieder dieser Zelle zugeordnet werden können. Wir nennen diesen Teil der Technologie iterative chip-basierte Cytometrie (iCBC). Mit diesem Verfahren sind nun eine ganze Reihe von Marker-Arten pro Zelle bestimmbar: Zum einen histologische Färbungen wie HE oder Giemsa. Zum anderen kann man über Fluoreszenz-markierte Antikörper Proteine auf oder in der Zelle direkt nachweisen oder über Fluoreszenz-markierte DNA-Sonden Gene oder Genprodukte analysieren. Die schrittweise Analyse fluoreszierender Marker macht dabei einen zusätzlichen Schritt notwendig, da die Fluoreszenz des vorher gehenden Markers vor dem nächsten Analyten gelöscht werden muss. Dies erreicht man durch eine verlängerte Bestrahlung des Fluorophors mit seiner Anregungswellenlänge, da die Fluoreszenz dabei erlischt – das sogenannte Ausbleichen. Abbildung 1 macht den generellen Ablauf des Verfahrens deutlich: Zunächst werden die Zellen immobilisiert, und dann schrittweise, Marker für Marker analysiert. Die von uns entwickelte Software („CellHopper“ - eine Demoversion ist über unsere Klinikhomepage -> Research -> Technology“ aus dem Internet herunter zu laden) ordnet den Zellen eindeutige Adressen und für jede einzelne Zelle das individuelle Markerspektrum zu. Dieser multidimensionale Datenraum braucht für eine dem menschlichen Hirn zugängliche Visualisierung im Vorfeld eine Computer-assistierte Datenaufbereitung. Wir bedienen uns dafür der sogenannten hierarchischen Cluster-Analyse. Dabei werden Ähnlichkeiten zwischen den individuellen Zellen an Hand ihrer Markersets bestimmt und die Zellen in Familien (Clustern) zusammen gefasst. Dies ermöglicht eine Analyse der Zellzusammensetzung einer Probe ohne das von der Durchflusszytometrie bekannte „Gaten“ und „Kompensieren“. Ein Beispiel für eine solche selbständige einer Probenanalyse von Blutlymphozyten mittels eines Sets von 8 Markern zeigt Abbildung 3).

Die Anwendung dieser Technologie ermöglicht bei adäquater Anwendung eine deutliche Verkürzung von Wissensgenerierungs-Zyklen, da Versuche nicht mehr wiederholt werden müssen, um neue Hypothesen zu prüfen. Vielmehr kann man die Zellen fixieren und im Kühlschrank mehrere Monate lang lagern. Bei neuen Fragestellungen nutzt man dann diese Chips und kann neue Marker analysieren und diese mit den bislang gemessenen kombinieren.

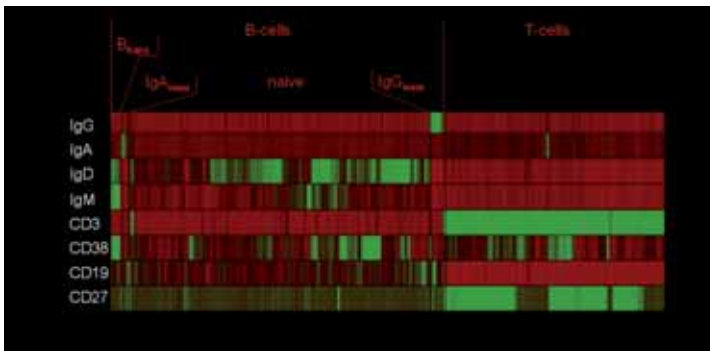


Abb. 3: Ausschnitt aus einer Phänotypisierung von Lymphozyten nach der Messung von 8 (zum Großteil B-Zell-spezifischen) Markern. Nach hierarchischer Clusterung zeigen sich automatisch die einzelnen B-Zell Subpopulationen wie naive, Transitional- oder Gedächtniszellen.

Ein solches Verfahren produziert eine immense Menge an Daten, Informationen, Wissen. Dies bringt uns zurück zum Ausgangspunkt dieses Artikels. Wie sichert man die Zugänglichkeit zu diesem Wissen? Wir haben uns in unserem Labor daher mit der Frage beschäftigt, wie wir für „unseren Teil des Universums“, die Cytometrie, informationstechnische Strukturen schaffen können, die es ermöglichen, den in der Einleitung beschriebenen Wissensberg für uns, aber auch für eine breitere wissenschaftliche Gemeinde zugänglich zu machen. In Kooperation mit Dr. Nico Adams, Unilever Institute for Molecular Informatics der Universität Cambridge, entwickelten wir daher Tools auf Grundlage von semantischen Webtechnologien, die es erlauben, cytometrisches Wissen computerlesbar und damit interkompatibel abzulegen. Diese sogenannten Ontologien erlauben das Strukturieren von Informationen als Objekte und Verknüpfungen zwischen diesen Objekten. Durch eine enge Verknüpfung der Cytometrie Ontologie mit unserer Technologie-Plattform entsteht nun eine Art intelligentes Cytometer (Abbildung 1): Nach jedem gemessenen Marker erfolgt der Abgleich der resultierenden Zellpopulationen mit der Ontologie, die wiederum automatisch den optimalen nächsten Marker auswählen kann, um eine möglichst schnelle, aber auch eindeutige Analyse der Probe zu erreichen. Außerdem arbeiten wir momentan an einem Webinterface, das ein Surfen durch die Welt der Cytometrie mittels dieser Ontologie frei zugänglich im Internet ermöglicht.

Unserer Erfahrung nach kann auch auf dem Gebiet der Cytometrie nur eine engmaschige Verknüpfung von Informations- und Analysetechnologien weitere Fortschritte auf dem Weg zur personalisierten Medizin bringen. Daran werden wir in den nächsten Jahren weiterhin intensiv arbeiten.

■ Projektleitung: Hennig, Christian (Dr. med.), Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Adams, Nico (PhD) Cambridge, UK; Förderung: MHH

Weitere Forschungsprojekte

Modulation of the host inflammatory response to *Pseudomonas aeruginosa* by TNFalpha receptor variants that determine cystic fibrosis disease severity

■ Projektleitung: Stanke, Frauke (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Beschreibung und funktionelle Analyse der beta-Untereinheit des epithelialen Natriumkanals SCNN1B als krankheitsmodifizierendes Gen bei Patienten mit Mukoviszidose

■ Projektleitung: Stanke, Frauke /Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Nürnberg, Peter (Prof. Dr. rer. nat.), Cologne Center for Genomics Universität zu Köln; Förderung: Fritz Thyssen Stiftung

Genetische Modulatoren der Mukoviszidose im Gastrointestinaltrakt

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (SFB 621 Pathologie der intestinalen Mukosa, Projekt C7)

Kolonisation, Invasion und Persistenz von *Pseudomonas aeruginosa* im Respirationstrakt

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (SFB 587 Immunreaktionen der Lunge bei Infektion und Allergie, Projekt A9)

EuroCareCF – European Coordination Action for Research in Cystic Fibrosis. Work Package 3: Clinical Research: Microbiology

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Hogardt, Michael (Dr. med.) LMU München; Sheppard, David (Prof. PhD) University of Bristol; Vandamme, Pieter (Prof. PhD) University of Ghent; Förderung: EU

ECORN-CF – European Centres of Reference Networks for CF

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Wagner, T.O.F. (Prof. Dr. med.) Universität Frankfurt; Förderung: EU

Europäisches Graduiertenkolleg (GK 653) „*Pseudomonas*: Pathogenicity and Biotechnology“, HBRS

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Intraclonal genome evolution of *P. aeruginosa* in the cystic fibrosis lung

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Wiehlmann, Lutz (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Microbial genome signatures and their application in the identification of orphan environmental sequences to assess complex microbial communities

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Wiehlmann, Lutz (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Reva, Oleg (PhD) University of Pretoria, Südafrika; Förderung: DFG

Key determinants of stress response in *Pseudomonas putida*

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Entwicklung von genetischen Markern zur Infektabwehr und Resistenz im Atemweg des Schweins (Forscherverbund IRAS). Teilprojekt 5: Assoziationsstudien zur genetischen Suszeptibilität zur Atemwegsinfektion

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Gerlach, Gerald (Prof. Dr. med. vet.), Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Waldmann, Karlheinz (Prof. Dr. med. vet.), Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Leeb, Tosso (Prof. Dr. rer. nat.), Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: BMBF (Kompetenznetz „Funktionelle GenomAnalyse am Tierischen Organismus“ FUGATO), Förderverein Biotechnologieforschung e.V. (FBF)

Confinement of Genetic Markers for Resistance to Porcine Respiratory Tract Infections (RePoRi)

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Gerlach, Gerald (Prof. Dr. med. vet.), Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Waldmann, Karlheinz (Prof. Dr. med. vet.), Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Reiner, Gerald (Prof. Dr. med. vet.), Justus-Liebig-Universität Gießen; Herwig, Ralf (Dr. rer. nat.), Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin; Förderung: BMBF (Kompetenznetz „Funktionelle GenomAnalyse am Tierischen Organismus“ FUGATO-PLUS), Förderverein Biotechnologieforschung e.V. (FBF)

Systembiologische Analyse der durch Stress induzierten zellulären Schlüsselprozesse von *Pseudomonas putida* KT2440; Verbundvorhaben PSYMO, Teilprojekt 3

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Kremling, Andreas (Dr. rer. nat.), Max Planck Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme, Magdeburg; Martin dos Santos, Vitor (PhD), Helmholtz-Institut für Infektionsforschung, Braunschweig; Ramos, Juan L. (Prof. PhD), Estacion Experimental del Zaidin Consejo Superior de Investigaciones Cientificas, Granada; Schomburg, Dietmar (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Biochemie, Technische Universität Braunschweig; Völker, Uwe (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Funktionelle Genomanalyse, Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald; Förderung: BMBF (Kompetenznetz Systembiologie von Mikroorganismen SYSMO)

Metabolic control of virulence of *Pseudomonas aeruginosa*

■ Projektleitung: Wiehlmann, Lutz (Dr. rer. nat.); Förderung: NWK (Lichtenberg Stipendium)

Exogeneous modulation of virulence in *Pseudomonas aeruginosa*

■ Projektleitung: Wiehlmann, Lutz (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (HBRS)

Exogene Virulenzmodulation in *Pseudomonas aeruginosa*

■ Projektleitung: Wiehlmann, Lutz (Dr. rer. nat.); Förderung: HiLF

Effect of long-term inhalative administration of glutathione in induced sputum of CF patients

■ Projektleitung: Ballmann, Manfred (PD Dr. med.), Junge, Sibylle (Dr. med.); Kooperationspartner: Griese, Mathias (Prof. Dr. med.), LMU-München; Förderung: Mukoviszidose e.V.

Sport und CF

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.), Ballmann, Manfred (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.), Sportphysiologie MHH; Förderung: CF-Selbsthilfe und „Mehr Aktion für Kinder“

Dissection of Staphylococcus aureus infection from colonization in cystic fibrosis patients, a non-interventional, prospective, longitudinal multicenter study

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.); Kooperationspartner: Kahl, Barbara (PD Dr. med.); Förderung: Mukoviszidose e.V.

Human lung explant tissue as a new ex vivo model for preclinical optimisation of CFTR pharmacotherapy

■ Projektleitung: Derichs, Nico (Dr. med.), Ballmann, Manfred (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Länger, Florian (Dr. med.), Pathologie; Simon, Andre (PD Dr. med.) HTTG; Förderung: Mukoviszidose e.V.

Eine randomisierte, offene, multizentrische Phase 3 Studie zur Beurteilung der Sicherheit von Tobramycin Inhalationspulver (TIP) im Vergleich zu TOBI® bei Patienten mit Mukoviszidose

■ Projektleitung: Ballmann, Manfred (PD Dr. med.), Derichs, Nico (Dr. med.); Förderung: Novartis

A multicenter, open label, 2 period cross-over study to evaluate the Pharmacokinetics of an 8 week continuous treatment with 1x300mg/d and 2x300mg/d TOBI® inhaled with the Pari eFlow rapid in Cystic Fibrosis (CF) Subjects

■ Projektleitung: Ballmann, Manfred (PD Dr. med.), Derichs, Nico (Dr. med.); Förderung: Novartis

An exploratory, randomized, double-blind, placebo controlled study to assess the efficacy of multiple doses of omalizumab in cystic fibrosis complicated by allergic bronchopulmonary aspergillosis

■ Projektleitung: Ballmann, Manfred (PD Dr. med.), Derichs, Nico (Dr. med.); Förderung: Novartis

Intestinale Kurzschlußstrom-Messung, nasale Potentialdifferenz und CFTR-Genetik zur erweiterten Diagnostik bei Cystischer Fibrose

■ Projektleitung: Ballmann, Manfred (PD Dr. med.), Derichs, Nico (Dr. med.); Kooperationspartner: Gallati, Sabina (Prof. Dr. med.) Humangenetik, Inselspital, Universitätsklinik Bern

Preclinical evaluation of CFTR modulators in human ex vivo rectal tissue

■ Projektleitung: Derichs, Nico (Dr. med.); Kooperationspartner: Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy; Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics, Bethesda, USA

Intestinal current measurement in Europe: towards standardization for clinical trials in cystic fibrosis

■ Projektleitung: Derichs, Nico (Dr. med.); Kooperationspartner: European CF Society Diagnostic Network Working Group

Studie zur vergleichenden Wirksamkeit von Doxapram und nasaler CPAP-Behandlung auf Apnoe-, Bradykardie- und Hypoxämiehäufigkeit bei Frühgeborenen

■ Projektleitung: Bohnhorst, Bettina (PD Dr. med.)

Untersuchung des NO-Stoffwechsels bei Frühgeborenen

■ Projektleitung: Bohnhorst, Bettina (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Lücke, Thomas (PD Dr. med.), Abt. Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen

Vergleich der Effizienz einer O2-Applikation über Druckluftbrillen versus über Inkubatoren

■ Projektleitung: Peter, Corinna (PD Dr. med.)

Untersuchung des Einflusses der endotrachealen Absaugart (offen vs. geschlossen) auf kardiorespiratorische Parameter bei intubierten und beatmeten Frühgeborenen

■ Projektleitung: Peter, Corinna (PD Dr. med.)

Multicenterstudie: Permissive Hypercapnia in Extremely Low Birthweight Infants (PHELBI)

■ Projektleitung: Bohnhorst, Bettina (PD Dr. med.), Peter, Corinna (PD Dr. med.), Thome, Ulrich (PD Dr. med.), Leipzig; Kooperationspartner: Leipzig, Ulm, Mainz u.a.; Förderung: DFG

Multicenterstudie: German Neonatal Network (GPP)

■ Projektleitung: Bohnhorst, Bettina (PD Dr. med.), Peter, Corinna (PD Dr. med.), Göpel, Wolfgang (PD Dr. med.), Lübeck; Kooperationspartner: Lübeck, Bonn, Köln, Hamburg u.a.; Förderung: DFG

Evaluation der Multiple Breath Washouttechnik bei Patienten mit Lungenerkrankungen

■ Projektleitung: Gappa, Monika (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Universitätskinderklinik Innsbruck, Cystische Fibrose Zentrum; Förderung: Mukoviszidose e.V.

Ultraschall Pneumographie: ein sensibles Verfahren zur Erfassung früher pulmonaler Veränderungen bei CF?

■ Projektleitung: Gappa, Monika (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Universitätskinderklinik Innsbruck, Cystische Fibrose Zentrum; Förderung: Mukoviszidose e.V.

Pathophysiology and Natural Course of Primary Antibody Deficiency (PAD) Syndromes: Multiple breath washout for refining lung function testing

■ Projektleitung: Baumann, Ulrich (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Gappa, Monika (Prof. Dr. med.), Kinderklinik Wesel; Förderung: Europäische Union, 7. Rahmenprogramm

Pathophysiology and Natural Course of Primary Antibody Deficiency (PAD) Syndromes: Development of an IgM-specific anti PnPS ELISA based on 23 serotypes from *S. pneumoniae*

■ Projektleitung: Baumann, Ulrich (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Herzog, Wilhelm (Dr. med.); Förderung: Europäische Union, 7. Europäisches Rahmenprogramm, Industrie: The Binding Site, Schwetzingen

A structured educational programme for patients with primary immunodeficiency diseases associated with antibody deficiency

■ Projektleitung: Baumann, Ulrich (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Schulze, Ilka (Dr. med.), Universität Freiburg, Abbott, Janice (Prof. PhD) Universität Lancashire; Förderung: BMBF

Therapie des CFRD - Prospektiv randomisierte multi-zentrische Studie

■ Projektleitung: Ballmann, Manfred (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Holl; Reinhard (Prof. Dr. med), Universität Ulm; Förderung: Mukoviszidose e.V.

ErbB receptors in fetal lung development

■ Projektleitung: Dammann, Christiane E. L. (Dr. med.), Schmiedl, Andreas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Lungen-TX und spezielle Erreger

■ Projektleitung: Müller, Carsten, Ballmann, Manfred (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Sedlacek, Ludwig (Dr. med.) Mikrobiologie, MHH;

Prospektive Studie zur körperlichen Aktivität und Lebensqualität vor und nach Lungen-TX

■ Projektleitung: Müller, Carsten, Ballmann, Manfred (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.) Sportphysiologie, MHH

***Pseudomonas aeruginosa* Eradikationstherapie- Klinische und mikrobiologische Ergebnisse**

■ Projektleitung: Ballmann, Manfred (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Wiehlmann, Lutz (Dr. rer. nat.), Klinische Forschergruppe CF, MHH

SNP-Diagnostik mittels hSMS am Beispiel des Beta-Adrenozeptor-Polymorphismus

■ Projektleitung: Hennig, Christian (Dr. med.); Förderung: HiLF

Explorative Cytometrie mittels iterativer Chip-basierter Cytometrie

■ Projektleitung: Hennig, Christian (Dr. med.); Kooperationspartner: Adams, Nico (Dr. med.), Unilever Center for Molecular Informatics, University of Cambridge

Funktionelle Diagnostik intrinsischer B-Zell-Defekte

■ Projektleitung: Hennig, Christian (Dr. med.); Kooperationspartner: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.), Baumann, Ulrich (PD Dr. med.)

Multiple Breath Washout Technik zur Beurteilung früher pulmonaler Veränderungen bei Alpha1 Antitrypsin Mangel

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.), Schwerk, Nicolaus (Dr. med.)

Calprotectin im Stuhl – ein objektiver Parameter bei der Diagnose von Nahrungsmittelallergien?

■ Projektleitung: Schwerk, Nicolaus (Dr. med.), Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.)

Androgens in fetal lung maturation

■ Projektleitung: Dammann, Christiane E. L. (Dr. med.); Kooperationspartner: Nielsen, Heber (MD) Boston, Ramadurai, Sujatha (MD) Boston; Förderung: NIH

Wissenschaftliche Evaluation einer Aufklärungskampagne zum Shaken Baby Syndrome

■ Projektleitung: Bartels, Dorothee (PD Dr. med.), Brinkhaus, Maria-Jantje, Debertin, Anette (PD Dr. med.), Dammann, Christiane E. L. (Dr. med.), Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wilke, Nadine (Dr. med.), Hamburg; Förderung: Sponsoren aus Stiftungen und Industrie

Polysensibilisierung - Ansätze im Mausmodell zum besseren Verständnis

■ Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (Dr. med.); Förderung: DFG

Immunreaktionen der Lunge bei Infektion und Allergie. TP B14: Materno-fetaler Toleranztransfer im murinen Asthmodell

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (im Rahmen des SFB 587)

Differentiation of embryonic stem cells into type II alveolar epithelial cells: Identification of key factors for differentiation, proof of functionality and establishment of a preclinical nonhuman primate in vitro model (Projekt 6)

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (im Rahmen der Klinischen Forschergruppe „Lungentransplantation“)

Die Rolle des kostimulatorischen Moleküls CD27 beim Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (im Rahmen des Graduiertenkollegs „Allergologie“)

Cellular approaches for rare pulmonary diseases (CARPuD), Projekt RP3

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. med.), Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Implementation of a living-related organ donation program in clinical lung transplantation: role of psychologic, physiologic and immunologic parameters (Projekt 10)

■ Projektleitung: Strüber, Martin (Prof. Dr. med.), Kugler, Christiane (Dr. med.), Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (im Rahmen der Klinischen Forschergruppe „Lungentransplantation“)

Originalpublikationen

- Bohn YS, Brandes G, Rakhimova E, Horatzek S, Salunkhe P, Munder A, van Barneveld A, Jordan D, Bredenbruch F, Häussler S, Riedel K, Eberl L, Jensen PO, Bjarnsholt T, Moser C, Hoiby N, Tümmler B, Wiehlmann L. Multiple roles of *Pseudomonas aeruginosa* TBCF10839 PilY1 in motility, transport and infection. *Mol.Microbiol.* 2009;71(3):730-747
- Bose CL, Laughon MM, Dammann CE. Bronchopulmonary Dysplasia and Inflammatory Biomarkers in the Premature Neonate. *Arch.Dis.Child.Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(6):F455-461
- Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, de Blic J, de Jongste JC, Eber E, Everard ML, Frey U, Gappa M, Garcia-Marcos L, Grigg J, Lenney W, Le Souef P, McKenzie S, Merkus PJ, Midulla F, Paton JY, Piacentini G, Pohunek P, Rossi GA, Seddon P, Silverman M, Sly PD, Stick S, Valiulis A, van Aalderen WM, Wildhaber JH, Wennergren G, Wilson N, Zivkovic Z, Bush A. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur.Respir.J.* 2008;32(4):1096-1110
- Cordes C, Bartling B, Simm A, Afar D, Lautenschläger C, Hansen G, Silber RE, Burdach S, Hofmann HS. Simultaneous expression of Cathepsins B and K in pulmonary adenocarcinomas and squamous cell carcinomas predicts poor recurrence-free and overall survival. *Lung Cancer* 2008;10.1016/j.lungcan.2008.07.005
- Danziger-Isakov LA, Worley S, Arrigain S, Aurora P, Ballmann M, Boyer D, Conrad C, Eichler I, Elidemir O, Goldfarb S, Mallory G B Jr, Michaels MG, Michelson P, Mogayzel P J Jr, Parakininkas D, Solomon M, Visner G, Sweet S, Faro A. Increased mortality after pulmonary fungal infection within the first year after pediatric lung transplantation. *J.Heart Lung Transplant.* 2008;27(6):655-661
- Das AM, Illsinger S, Hartmann H, Oehler K, Bohnhorst B, Kuehn-Velten N, Luecke T. Prenatal Benzozate Treatment in Urea Cycle Defects. *Arch.Dis.Child.Fetal Neonatal Ed.* 2008;DOI: 10.1136/adc.2008.144824
- Dittrich AM, Chen HC, Xu L, Ranney P, Connolly S, Yarovinsky TO, Bottomly HK. A new mechanism for inhalational priming: IL-4 bypasses innate immune signals. *J.Immunol.* 2008;181(10):7307-7315
- Dittrich AM, Erbacher A, Specht S, Diesner F, Krokowski M, Avagyan A, Stock P, Ahrens B, Hoffmann WH, Hoerauf A, Hamelmann E. Helminth infection with *Litomosoides sigmodontis* induces regulatory T cells and inhibits allergic sensitization, airway inflammation, and hyper-reactivity in a murine asthma model. *J.Immunol.* 2008;180(3):1792-1799
- Dördelmann M, Rau G, Bartels D, Linke M, Derichs N, Behrens C, Bohnhorst B. Evaluation of portal venous gas detected by ultrasound examination for diagnosis of NEC. *Arch.Dis.Child.Fetal Neonatal Ed.* 2008;DOI: 10.1136/adc.2007.132019
- Dördelmann M, Schirg E, Poets CF, Ure B, Glüer S, Bohnhorst B. Therapeutic Lung Puncture for Diffuse Unilateral Pulmonary Interstitial Emphysema in Preterm Infants. *Eur.J.Pediatr.Surg.* 2008;18(4):233-236
- Dressler F, Huppertz H-I. Lyme-Arthritis bei Kindern und Jugendlichen. *Z.Rheumatol.* 2008;67(2):121-127
- Dressler F, Wermes C, Schirg E, Thon A. Popliteal venous thrombosis in juvenile arthritis with Baker cysts: report of 3 cases. *Pediatr.Rheumatol.Online J.* 2008;6:12

- Erdos M, Garami M, Rakoczi E, Zaltnai A, Steinbach D, Baumann U, Kropshofer G, Toth B, Marodi L. Neuroendocrine carcinoma associated with X-linked hyper-immunoglobulin M syndrome: report of four cases and review of the literature. *Clin. Immunol.* 2008;129(3):455-461
- Fajardo A, Martinez-Martin N, Mercadillo M, Galan JC, Ghysels B, Matthijs S, Cornelis P, Wiehlmann L, Tümmler B, Baquero F, Martinez JL. The neglected intrinsic resistome of bacterial pathogens. *PLoS ONE* 2008;3(2):e1619
- Fuchs SI, Gappa M, Waltner-Romen M, Ellemunter H. Hygienic safety of an ultrasonic flow sensor for multiple breath washout. *Pediatr.Pulmonol.* 2009;44(1):99-100
- Fuchs SI, Sturz J, Junge S, Ballmann M, Gappa M. A novel sidestream ultrasonic flow sensor for multiple breath washout in children. *Pediatr. Pulmonol.* 2008;43(8):731-738
- Ganesan H, Rakitianskaia AS, Davenport CF, Tümmler B, Reva ON. The SeqWord Genome Browser: an online tool for the identification and visualization of atypical regions of bacterial genomes through oligonucleotide usage. *BMC Bioinformatics* 2008;9:333
- Glüer S, Schwerk N, Reismann M, Metzelder ML, Nustede R, Ure BM, Gappa M. Thoracoscopic biopsy in children with diffuse parenchymal lung disease. *Pediatr.Pulmonol.* 2008;43(10):992-996
- Hennig C, Adams N, Hansen G. A versatile platform for comprehensive chip-based explorative cytometry. *Cytometry A.* 2009;75(4):362-370
- Illsinger S, Lücke T, Vaske B, Schmidt KH, Bohnhorst B, Das AM. Developmental changes of oxalate excretion in enterally fed preterm infants. *J.Inherit.Metab.Dis.* 2009;32(1):102-108
- Klockgether J, Würdemann D, Wiehlmann L, Tümmler B. Transcript profiling of the *Pseudomonas aeruginosa* genomic islands PAGI-2 and pKLC102. *Microbiology* 2008;154(Pt 6):1599-1604
- Kumar V, Becker T, Jansen S, van Barneveld A, Boztug K, Wöfl S, Tümmler B, Stanke F. Expression levels of FAS are regulated through an evolutionary conserved element in intron 2, which modulates cystic fibrosis disease severity. *Genes Immun.* 2008;9(8):689-696
- Lawal TA, Glüer S, Reismann M, Dördelmann M, Schirg E, Ure B. Spontaneous Neonatal Pneumomediastinum: The „Spinnaker Sail“ Sign. *Eur. J.Pediatr.Surg.* 2009;19(1):50-52
- Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, Löning L, Beier R, Ludwig WD, Ratei R, Harbott J, Boos J, Mann G, Niggli F, Feldges A, Henze G, Welte K, Beck JD, Klingebiel T, Niemeyer C, Zintl F, Bode U, Urban C, Wehinger H, Niethammer D, Riehm H, Schrappe M, German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008;111(9):4477-4489
- Polte T, Hansen G. Maternal tolerance achieved during pregnancy is transferred to the offspring via breast milk and persistently protects the offspring from allergic asthma. *Clin.Exp.Allergy* 2008;38(12):1950-1958
- Polte T, Hennig C, Hansen G. Allergy prevention starts before conception: maternofetal transfer of tolerance protects against the development of asthma. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2008;122(5):1022-1030.e5

- Purevdorj E, Zscheppang K, Hoymann HG, Braun A, von Mayersbach D, Brinkhaus MJ, Schmiedl A, Dammann CE. Erbb4 deletion leads to changes in lung function and structure similar to bronchopulmonary dysplasia. *Am.J.Physiol.Lung Cell.Mol. Physiol.* 2008;294(3):L516-22
- Rakhimova E, Munder A, Wiehlmann L, Bredenbruch F, Tümmler B. Fitness of Isogenic Colony Morphology Variants of *Pseudomonas aeruginosa* in Murine Airway Infection. *PLoS ONE* 2008;3(2):e1685
- Reva O, Tümmler B. Think big--giant genes in bacteria. *Environ.Microbiol.* 2008;10(3):768-777
- Reva ON, Hallin PF, Willenbrock H, Sicheritz-Ponten T, Tümmler B, Ussery DW. Global features of the *Alcanivorax borkumensis* SK2 genome. *Environ.Microbiol.* 2008;10(3):614-625
- Schweickert B, Bollmann R, Loui A, Kaufmann O, Kluttig J, Feiterna-Sperling C, Baumann U, Liesenfeld O. Fatal disseminated toxoplasmosis with congenital transmission in an African migrant. *AIDS* 2008;22(12):1523-1525
- Schwerk N, Ballmann M, Hansen G. Development of allergic asthma in an asthmatic recipient of a nonatopic lung under systemic immunosuppression. *Allergy* 2008;63(5):628-629
- Schwerk N, Rokahr C, Hansen G. Cellulitis with compartment syndrome as a complication of varicella zoster infection. *Klin.Padiatr.* 2008;220(4):268-270
- Stanke F, Ballmann M, Bronsveld I, Dörk T, Gallati S, Laabs U, Derichs N, Ritzka M, Posselt HG, Harms HK, Griese M, Blau H, Mastella G, Bijman J, Veeze H, Tümmler B. Diversity of the basic defect of homozygous CFTR mutation genotypes in humans. *J.Med.Genet.* 2008;45(1):47-54
- Teichgräber V, Ulrich M, Endlich N, Riethmüller J, Wilker B, De Oliveira-Munding CC, van Heeckeren AM, Barr ML, von Kürthy G, Schmid KW, Weller M, Tümmler B, Lang F, Grassme H, Döring G, Gulbins E. Ceramide accumulation mediates inflammation, cell death and infection susceptibility in cystic fibrosis. *Nat.Med.* 2008;14(4):382-391
- Thon A, Ullrich G. Information needs in parents of children with a rheumatic disease. *Child Care Health Dev.* 2008;DOI: 10.1111/j.1365-2214.2008.00870.x
- Toth B, Wilke M, Stanke F, Dorsch M, Jansen S, Wedekind D, Charizopoulou N, Bot A, Burmester M, Leonhard-Marek S, de Jonge HR, Hedrich HJ, Breves G, Tümmler B. Very mild disease phenotype of congenic CfrTgH(neoim)Hgu cystic fibrosis mice. *BMC Genet.* 2008;9:28
- Ullrich G, Wiedau S, Schulz W, Steinkamp G. Parental knowledge and behaviour to prevent environmental *P. aeruginosa* acquisition in their children with CF. *J.Cyst Fibros* 2008;7(3):231-237
- Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, Vlkova M, Hernandez M, Detkova D, Bos PR, Poerksen G, von Bernuth H, Baumann U, Goldacker S, Gutenberger S, Schlesier M, Bergeron-van der Cruyssen F, Le Garff M, Debre P, Jacobs R, Jones J, Bateman E, Litzman J, van Hagen PM, Plebani A, Schmidt RE, Thon V, Quinti I, Espanol T, Webster AD, Chapel H, Vihinen M, Oksenhendler E, Peter HH, Warnatz K. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2008;111(1):77-85

Übersichtsarbeiten

- Baumann U. Mucosal vaccination against bacterial respiratory infections. *Expert Rev.Vaccines* 2008;7(8):1257-1276

Dammann O, Bueter W, Leviton A, Gressens P, Dammann CE. Neuregulin-1: a potential endogenous protector in perinatal brain white matter damage. *Neonatology* 2008;93(3):182-187

van Barneveld A, Stanke F, Claass A, Ballmann M, Tümmler B. CFTR protein analysis of splice site mutation 2789+5 G-A. *J.Cyst Fibros* 2008;7(2):165-167

Buchbeiträge, Monografien

Derichs N. *Viren*.-2. Aufl.-Bremen:UNI-Med, 2008.

Derichs N. *Impfungen*.-2. Aufl.-Bremen:UNI-Med, 2008.

Derichs N. *Antiinflammatorische Therapie*.-2. Aufl.-Bremen:UNI-Med, 2008.

Derichs N. *Vitamine, Spurenelemente, Fettsäuren, Antioxidantien*.-2. Aufl.-Bremen:UNI-Med, 2008.

Hennig C. *Zelluläre Immundefekte*. In: Schmidt RE, Baumann U. [Hrsg.]: *Primäre und sekundäre Immundefekte*.-Bremen:Uni-Med, 2008.

Klockgether J, Würdemann D, Wiehlmann L, Binnewies TT, Ussery DW, Tümmler B. *Genome Diversity of Pseudomonas aeruginosa*. In: Cornelis P. [Hrsg.]: *Pseudomonas : genomics and molecular biology*.-[Wymondham]:Caister Acad. Press, 2008.-S.19-42

Reva O, Tümmler B. *Oligonucleotide Usage Signatures of the Pseudomonas Putida KT2440 Genome*. In: Cornelis P. [Hrsg.]: *Pseudomonas : genomics and molecular biology*.-[Wymondham]: Caister Acad. Press, 2008.-S.43-64

Schmidt RE, Baumann U. *Primäre und sekundäre Immundefekte*.-Bremen:UNI-MED, 2008.-107 S. : Ill.

Ullrich G. *The teenage brain*. In: McDonagh JE, White PE. [Hrsg.]: *Adolescent rheumatology*.-London:Informa Healthcare, 2008.-S.13-30

Wünderlich R. *Kunsttherapie mit Kindern und Jugendlichen in der Transplantationsmedizin*. In: Martius P. [Hrsg.]: *Kunsttherapie bei psychosomatischen Störungen*.-München; Jena:Elsevier, Urban & Fischer, 2008.-S.367-372

Abstracts

2008 wurden 77 Abstracts publiziert.

Wissenschaftspreise

Derichs, Nico (Dr. med.): Christiane Herzog Forschungsförderpreis.

Patente

Hennig, C. (Dr. med.), Hansen, G. (Prof. Dr. med.): *Vorrichtung und Verfahren zur Analyse von Zellen*.

Hennig, C. (Dr. med.), Hansen, G. (Prof. Dr. med.): *Antikörperkonjugat und Verfahren zur Analyse*.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Stanke, Frauke (Dr. rer. nat.): Mitglied in der AG Molekulare Medizin der ,Telematik-Plattform für nationale Forschungsnetze e.V.'; Gutachter Tätigkeit für folgende Zeitschriften: *BMC Genetics*, *Human Genetics*, *Journal of Cystic Fibrosis*, *Journal of Immunological Methods*, *Journal of Medical Genetics*, *New England Journal of Medicine*.

Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.): Sprecher des Europäischen Graduiertenkollegs ,Pseudomonas: Pathogenicity and Biotechnology'; Mitglied des Editorial Boards des ,*Journal of Bacteriology*', ,*Journal of Cystic Fibrosis*' ,*environmental microbiology*' und ,*environmental*

microbiology reports'; Gutachter für Organe der Drittmittelförderung (ANR, BMBF, DFG, EU, ESF, EMBO, MIUR/CINECA, NIH, Schweizerischer Nationalfonds, The Wellcome Trust); Vorstandsmitglied in der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose; Gutachtertätigkeit für folgende Zeitschriften: American Journal of Human Genetics, American Journal of Physiology, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, American Journal of Respiratory Cellular and Molecular Biology; Gutachtertätigkeit für Annals of Human Genetics, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Applied and Environmental Microbiology, Archives of Microbiology; Gutachtertätigkeit für Biochimica Biophysica Acta, BMC Bioinformatics, BMC Genetics, BMC Genomics, BMC Medical Genetics, BMC Microbiology; Gutachtertätigkeit für Clinical Genetics, Current Microbiology, Electrophoresis, environmental microbiology, environmental microbiology reports, European Journal of Human Genetics; Gutachtertätigkeit für FEMS Microbiology Letters, FEMS Microbiology Reviews, Genome Biology, Human Genetics, Human Molecular Genetics, Infection and Immunity; Gutachtertätigkeit für International Journal of Medical Microbiology, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Journal of Bacteriology, Journal of Cell Science, Journal of Cell Biology, Journal of Clinical Investigation; Gutachtertätigkeit für Journal of Clinical Microbiology, Journal of Cystic Fibrosis, Journal of Immunological Methods; Gutachtertätigkeit für Journal of Medical Genetics, Journal of Microbial Biotechnology, Journal of Medical Microbiology, Microbes and Infection; Gutachtertätigkeit für Journal of Molecular Biology, Microbiology, Molecular Genetics and Genomics, Molecular Microbiology; New England Journal of Medicine, Pediatric Pulmonology, Proteomics, Respiration Research, Thorax, Trends in Microbiology.

Derichs, Nico (Dr. med.): Reviewer Journal of Cystic Fibrosis; Mitglied Diagnostic Network Working Group, European Cystic Fibrosis Society.

Baumann, Ulrich (PD Dr. med.): Vorsitzender der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS; Gutachtertätigkeit für American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Pediatric Pulmonology, Respiratory Research, Journal of Cystic Fibrosis, immunology letters, Future Drugs, Microbes and Infection, European Journal of Medical Research; Gutachtertätigkeit für Journal of Infection.

Ballmann, Manfred (PD Dr. med.): Board Member European Cystic Fibrosis Society; Vorstandsmitglied in der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose; Vorsitzender der AG-Lungentransplantation in der GPP; Gutachtertätigkeit für folgende Zeitschriften: Archives of Diseases in Childhood, European Journal of Endo-crinology, European Journal of Paediatrics, Journal of Cystic Fibrosis, Pediatric Pulmonology, Thorax; Gutachter im GBA (gemeinsamer Bundesausschuss) für die KBV; Gutachter für Niederländische CF-Foundation.

Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.): Präsident der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie; Mitglied des Vorstandes des SFB 587 und designierte Sprecher; Beiratsmitglied des NGFN, Bundesministerium für Bildung und Forschung; Vorstandsmitglied der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie; Berufenes Mitglied der Kommission Arzneimittel für Kinder und Jugendliche (KAKJ) des Bundesministeriums für Gesundheit; Leiter der AG Grundlagenforschung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie; Mitglied im Organizing Committee der jährlichen American Thoracic Society Konferenzen; Mitglied im Kuratorium des Zentrums für Gesundheitsethik an der Evangelischen Akademie Loccum; Gutachter für Organe der Drittmittelförderung (DFG, BMBF, Wellcome Trust, American

Thoracic Society, European Respiratory Society);
Gutachtertätigkeit für folgende Zeitschriften:
Journal of Allergy and Clinical Immunology, Journal
of Immunology, Journal of Clinical Investigation,
Clinical Experimental Allergy, Allergy, American
Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,
Thorax.

Klinik Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Haverich

Tel: 0511 / 532-6580 • E-Mail: haverich.axel@mh-hannover.de • www.99.mh-hannover.de/httg.html

Forschungsprofil

A. Experimentelle Forschung

Die auf drei Standorte verteilte experimentelle Forschung der HTTG-Chirurgie befasst sich mit klinisch relevanten Fragestellungen im Bereich der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, der Organtransplantation, der Entwicklung funktionalisierter Implantate und der regenerativen Medizin.

Forschungsschwerpunkte in den Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO) sind neben der Stammzellforschung auch das Tissue Engineering und die Entwicklung einer Biohybridlung. Der langjährige Fokus des LEBAOs auf die Gebiete Stammzellforschung und Tissue Engineering war eine entscheidende Grundlage für die erfolgreiche Antragstellung zur Errichtung des Exzellenzclusters „REBIRTH- from Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“.

In enger Kooperation zum LEBAO werden in der experimentellen Chirurgie Klein- und Großtierversuche nicht nur zur Erprobung neuer Ansätze regenerativer Therapien durchgeführt, sondern auch Fragestellungen zur Herz- und Gefäßchirurgie, zur Organprotektion und zur Organtransplantation (Schwerpunkt Lungentransplantation) untersucht.

Die Forschung der HTTG-Chirurgie innerhalb des Verbundzentrums Crossbit hat stark interdisziplinären Charakter. Hier werden in Zusammenarbeit vor allem mit anderen chirurgischen Disziplinen sowie Naturwissenschaftlern und Ingenieuren der Leibniz-Universität und des Laserzentrums Hannover neuartige Implantate entwickelt und damit verbundene Themenbereiche wie z.B. die Biokompatibilität von Implantaten und die Bildung und Vermeidung von Biofilmen untersucht. Von großer Bedeutung für diesen neuen Forschungsschwerpunkt war im Jahr 2007 die Einrichtung des Sonderforschungsbereiches Transregio-37. Unter dem Stichwort Technologie-Transfer sind außerdem das Kompetenzzentrum „Kardiovaskuläre Implantate“ und das Bioverträglichkeitslabor BioMedimplant zu nennen.

B. Klinische Forschung

Die Klinik ist eins der 3 weltweit führender Lungentransplantationszentren. Hieraus ergibt sich eine sehr aktive klinische Forschung, auch in Zusammenarbeit mit der Pharma-Industrie. Weitere Schwerpunkte der klinischen Forschung entsprechen den in 2007 eingeführten klinischen Verantwortungsbereichen, deren oberärztliche Leiter Klinik, Forschung und Krankenversorgung weitgehend selbstständig bearbeiten. Es sind dies die Bereiche Allgemeine Herzchirurgie (Klappen- und Koronarchirurgie), Aorten-chirurgie, Vaskuläre und endovaskuläre Gefäßchirurgie, kardiale Elektrophysiologie, Thoraxchirurgie,

Herzunterstützungssysteme, Thorakale Organtransplantation und Transplantationsnachsorge sowie Kinderherzchirurgie.

Forschungsprojekte

Die Entwicklung eines autologen, vaskularisierten Ersatzmaterials für die myokardiale Rekonstruktion

Die Rekonstruktion von krankhaft verändertem Herzmuskelgewebe erfordert vielfach den Einsatz kommerziell erhältlicher Ersatzgewebe. Die heute verwendeten Ersatzgewebe bestehen entweder aus künstlichen Polymerstrukturen oder tierischem bzw. patienteneigenem Herzbeutel. Künstliche Ersatzmaterialien haben stets thrombogene Eigenschaften, erhöhen die Gefahr einer Infektion und ermöglichen lediglich einen avitalen Gewebeersatz, ohne die Funktion des ersetzten Gewebes zu übernehmen. Ziel unserer Studie ist daher die Entwicklung eines vitalen, autologen Herzmuskelersatzes mit intaktem Gefäßsystem für den klinischen Einsatz in der Herzchirurgie.

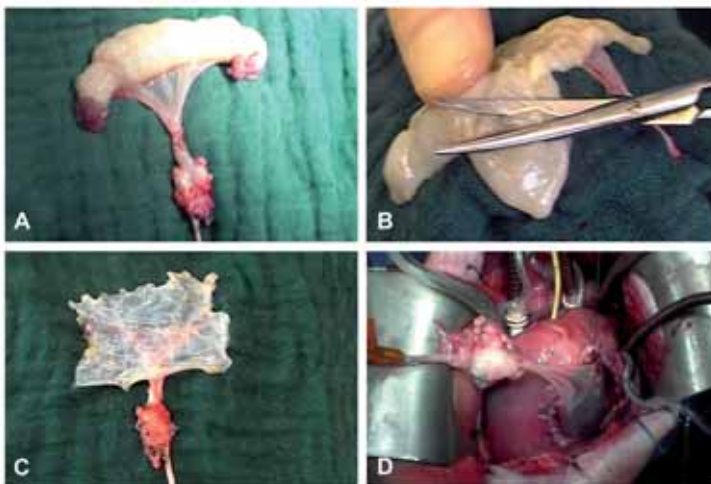


Abb. 1

In diesem Großtiermodell wurden Teile des rechten Vorhofes bzw. Ventrikels entfernt mit dem Ziel, den entstandenen Defekt durch den entwickelten Herzmuskelerersatz auszutauschen und damit eine Normalisierung der Herzleistung zu bewirken. Der Versuch wurde an Schweinen der Deutschen Landrasse unter Einhaltung der Bedingungen der European Convention of Animal Care durchgeführt.

Zur Generierung einer autologen, vaskularisierten Matrix (AutoVaM) wurde unter sterilen Bedingungen ein autologes Dünndarmsegment (Jejunum) mit zugehörigem Gefäßast aus dem Schwein in Vollnarkose entnommen. Der verbleibende Darm wurde anschließend End-zu-End reanastomosiert. Die Schleimschicht des Dünndarms wurde mechanisch entfernt, die glatten Muskelzellen der inneren Gewebeschicht blieben zur Stabilisierung der Matrix erhalten. Um potentiell vorhandene Bakterien der Darmflora zu entfernen, wurde die Matrix mit einer Breitbandantibiotikallösung behandelt.

Im zweiten Schritt wurde mittels rechtsseitiger anterolateraler Thorakotomie ein etwa 2x3 cm großes Areal des rechten Ventrikels entfernt und durch die AutoVaM ersetzt. Der in der Matrix vorhandene Gefäßast wurde an die zu- und ableitenden Blutgefäße des Herzens angeschlossen, um so eine optimale Versorgung des Ersatzgewebes zu gewährleisten. (Abb. 1)

In einer Kontrollgruppe wurde zur Rekonstruktion der Rechtsherzmuskulatur ein Perikardflicken verwendet.

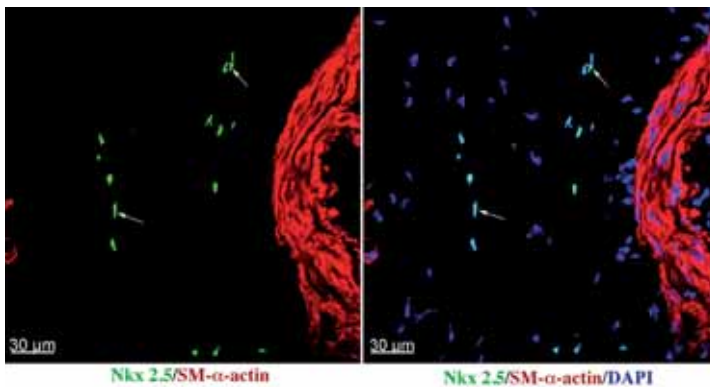


Abb. 2

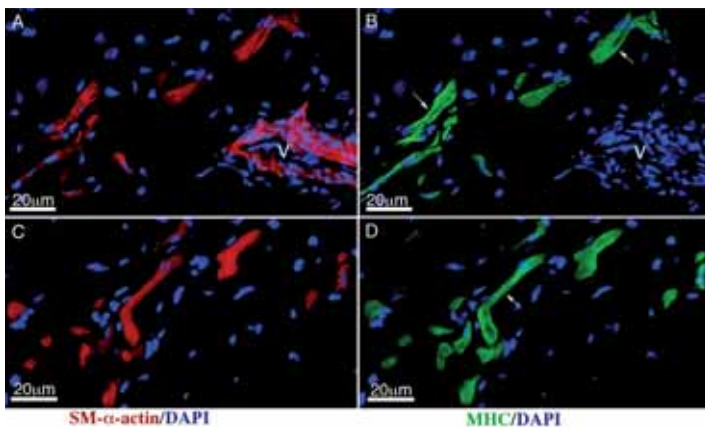


Abb. 3

Nach einer postoperativen Standzeit von einem bzw. sechs Monaten erfolgte die Organentnahme unter erneuter Vollnarkose. Bei den Tieren, die die vaskularisierte Matrix erhielten, gab es zu dem Zeitpunkt der Explantation makroskopisch keine Anzeichen für aneurysmatische Veränderungen. Darüber hinaus waren die Matrix versorgenden Blutgefäße durchgängig und somit voll funktionsfähig. Die Grenze zum anliegenden, eigentlichen myokardialen Gewebe war makroskopisch nicht mehr zu erkennen und die Gewebestärken schienen vergleichbar zu sein. Die endokardiale Seite des Gewebersatzes war von glatter Oberfläche und frei von thrombotischen Ablagerungen. Im Gegensatz dazu schien sich der Perikardersatz nicht wesentlich verändert zu haben und wirkte erheblich dünner als das ihn umgebende Myokard.

Die histologische Auswertung der Gewebeproben erfolgte mittels einer Hämatoxylin-Eosin-Fär-

bung, die immunhistochemische Beurteilung anhand primärer Antikörper gegen MHC, sarkomerem alpha-actin der glatten Muskelzelle, Kollagen Typ 1 und Nkx 2.5.

Bereits nach einem Monat konnten wir mithilfe des kardialen Transkriptionsfaktors Nkx 2.5 auffällig kleine Zellen in unmittelbarer Nähe der Mesenterialgefäße darstellen. (Abb. 2)

Nach sechs Monaten ließen sich neben einer Vielzahl enddifferenzierter Kardiomyozyten und Mikrogefäßen auch noch kleinere Zellen identifizieren, die eine positive Expression sowohl des MHC's als auch des SM-alpha-actins aufwiesen. (Abb. 3)

Im Gegensatz dazu ergab die Auswertung der Perikardkontrolle einen bindegewebsartigen Umbau des Patches.

Die Methoden des myokardialen Tissue Engineerings haben zum Ziel, geschädigtes Herzmuskelgewebe zu ersetzen oder Implantate zur Wiederherstellung zu generieren. Allen bisher fehlgeschlagenen Versuchen der Rekonstruktion komplexer, dreidimensionaler Gewebe gemein ist jedoch das bisher ungelöste Problem der Vaskularisation. Unser Versuch zeigt deutlich welchen Einfluss die bestehende Blutzufuhr auf das Regenerationspotential des Ersatzgewebes hat.

Das Auftreten verschiedener Differenzierungsstadien von Herzmuskelzellen in Gefäßnähe weist eindeutig auf einen gerichteten Umbau des Ersatzgewebes hin, wobei die Herkunft dieser Zellen bisher noch unklar ist.

Diese Pilotstudie bildet den Grundstein für weitere Versuchsvorhaben, die sich mit dem Ersatz von linksventrikulären und mit Zellen rebesiedelten Ersatzgeweben befassen, und für die folgende Forschungsperiode geplant sind.

Wir konnten bereits zeigen, dass das Tissue Engineering von kardialem Gewebe einen neuen Ansatz zur Behandlung der ischämischen Herzkrankheit bietet.

Die Funktionsfähigkeit unserer Versuchsvorhaben könnte Patienten mit nicht mehr therapierbaren Erkrankungen helfen, wodurch eine Herztransplantation umgangen werden kann.

■ Projektleitung: Cebotari, Serghei (Dr. med.); Förderung: CORTISS

Weitere Forschungsprojekte

A. Experimentelle Forschung

Abszessdarstellung im MRT durch Eisenoxid markierte Granulozyten

■ Projektleitung: Baraki, Hassina (Dr. med.); Förderung: HTTG intern

Analyse der mikrobiellen Diversität von Biofilmen auf Herzschrittmachern und Defibrillatoren unter Berücksichtigung des oralen Keimspektrums

■ Projektleitung: Kühn, Christian (Dr. med.), Marsch, Georg; Kooperationspartner: Heuer, Wieland (Dr. med.), Zahnärztliche Prothetik; Förderung: HTTG Intern

Autologer kleinkalibriger Gefäßersatz auf Fibrinbasis

■ Projektleitung: Aper, Thomas (Dr. med.), Teebken, Omke (PD Dr. med.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie

Autologer, vaskularisierter Herzmuskelerersatz

■ Projektleitung: Cebotari, Serghei (Dr. med.), Tudorache, Igor, Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: CORTISS

Autologisierte Herzklappenprothesen basierend auf dezellularisierten Klappenmatrices im alternden Schafmodell

■ Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Tudorache, Igor; Förderung: CORTISS

Bedeutung von Leukozytenwanderung für die chronische Abstoßung der Lunge – Untersuchungen in einem Modell der subkutanen Tracheatransplantation

■ Projektleitung: Simon, Andre (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.) Immunologie; Förderung: DFG (KFO 123)

Bestimmung der MHC-Expression der Endothelzelllinie in EPC-generierten Endothelzellen nach Ansiedlung auf künstlichen Gasaustauschmembranen

■ Projektleitung: Fischer, Stefan (Prof. Dr. med. M.Sc.); Förderung: BMBF

Biokompatibilität

■ Projektleitung: Loos, Anneke (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Löbler, Marian (Dr. rer. nat. habil.), Universität Rostock, Glasmacher, Birgit (Prof. Dr.-Ing.), Universität Hannover; Förderung: DFG (SFB Transregio 37, Projekt Q2)

Bioregio Stern. Entwicklung einer Biohybridlunge. Teilprojekt: Endothelialisierung von Poly-4-Methyl-1-Pentene (PMP) Gasaustauschmembranen in künstlichen Lungensystemen mit Endothelzellen

■ Projektleitung: Fischer, Stefan (Prof. Dr. med. M.Sc.); Förderung: BMBF

BioValsalva im Schafmodell: Studie zur Machbarkeit eines Aortenklappenprothesen-Re-Ersatzes nach 6 Monaten bei vorangegangener Implantation des Aortenklappenconduits BioValsalva der Firma Vascutek beim Schaf

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: Vascutek Deutschland GmbH

Charakterisierung von Empfänger-Immunreaktion, Transplantatüberleben und in vivo Differenzierung nach Transplantation undifferenzierter ES-Zellen (ESCs), ESC-abgeleiteten mesenchymalen Vorläufern und aus ESCs differenzierten Kardiomyozyten in einem murinen Myokardinfarktmodell

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schwinzer, Reinhard (Prof. Dr. rer. nat.) Viszeralchirurgie

Charakterisierung von kardialen Stammzellen im humanen Herzen

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.); Förderung: Braukmann-Wittenberg-Herz-Stiftung

Differenzierung von ES-Zellen zu Typ II Pneumozyten

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.), Päd. Pneumologie; Förderung: DFG (KFO 123)

Entwicklung alternativer Bypassprothesen im Grosstiermodell

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: HTTG intern

Entwicklung antibiotisch-wirksamer Oberflächenbeschichtungen zur Prophylaxe von Gefäßprothesen-Infektionen

■ Projektleitung: Kühn, Christian (Dr. med.), Mashaqi, Bakr, Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Kooperationspartner: Graf, Karolin (Dr. med.), Med. Mikrobiologie; Förderung: HTTG Intern

Entwicklung einer bioartifiziellen Gefäßprothese auf Basis alloplastischer Matrixstrukturen

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.); Förderung: DFG (SFB TransRegio 37, Projekt C1)

Entwicklung einer bioartifiziellen Trachea durch Methoden des Tissue Engineering

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: HTTG intern, PhD-Programm „Regenerative Sciences“

Entwicklung eines Modells zur in-vitro Evaluation der intrinsischen Thrombogenizität vaskulärer Implantate und Prothesen

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.); Förderung: DFG

Entwicklung lentiviraler Vektoren, welche die Expression von Reporter- und Selektionsgenen unter Kontrolle Pneumozyten-spezifischer Promotoren vermitteln

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (KFO 123)

Entwicklung und präklinische Testung eines autologisierten, bioartifiziellen Hämodialyse-Shunts

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Etablierung eines ex-vivo Modells zur Untersuchung der Biofilm-Bildung auf (zahn-) medizinischen Implantaten

■ Projektleitung: Kühn, Christian (Dr. med.), Höffler, Klaus; Kooperationspartner: Heuer, Wieland (Dr. med.), Zahnärztliche Prothetik; Förderung: HTTG Intern

Etablierung eines Kleintiermodells zur Detektion neurologischer Dysfunktionen nach hypothermen Kreislaufstillstand unter der Verwendung einer Kleintier-Herzlungen-Maschine für die Ratte

■ Projektleitung: Khaladj, Nawid (Dr. med.), Hagl, Christian (PD Dr. med.); Förderung: HiLF

Etablierung von embryonalen Stammzelllinien aus Rhesus-Affen

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Kooperationsprojekt mit dem russischen Primatenzentrum; Förderung: EU (INTAS)

Experimentelle Rückenmarkschämie im Kaninchenmodell

■ Projektleitung: Khaladj, Nawid (Dr. med.), Hagl, Christian (PD Dr. med.); Förderung: Braukmann-Wittenberg-Herz-Stiftung

Ex-situ and in-situ lung preservation for transplantation in a porcine system modelling living-related lung lobe donation

■ Projektleitung: Gohrbandt, Bernhard (Dr. med.); Förderung: DFG (KFO 123)

Herstellung und tierexperimentelle Testung bioartifizieller allogener Anuloplastik-Ringe aus Trachealknorpelgewebe für die rekonstruktive Mitralklappenchirurgie

■ Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: Braukmann-Wittenberg-Herz-Stiftung

Herstellung und tierexperimentelle Testung bioartifizieller Aortenklappenprothesen auf der Basis einer biologischen Klappenmatrix

■ Projektleitung: Görlner, Adelheid (Dr. med.), Baraki, Hassina (Dr. med.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung

Herstellung von humanen iPS-Zellen und Optimierung der Methoden

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: HTTG intern

Herstellung von myokardialem Ersatzgewebe für therapeutische Anwendungen aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) der Maus

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: HTTG intern

Herstellung von porcinen iPS-Zellen

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Niemann, Heiner (Prof. Dr. med. vet.) FLI; Förderung: HTTG intern

Humane Gewebetransplantate und deren Modifikation durch Tissue Engineering

■ Projektleitung: Teebken, Omke (PD Dr. med.), Bisdas, Theodosios; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation

Induction of T cell regulation in a model of living-related donor lung transplantation in miniature swine

■ Projektleitung: Strüber, Martin (Prof. Dr. med.), Warnecke, Gregor (Dr. med.); Förderung: DFG (KFO123)

Induktion von peripherer spenderspezifischer Immuntoleranz nach erfolgter Lungentransplantation im Ratten-Lungentransplantationsmodell

■ Projektleitung: Simon, Andre (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Kreipe, Hans-Heinrich (Prof. Dr. med.) Pathologie; Förderung: HTTG intern

Isolierung und Charakterisierung von adulten Stammzellen, so genannten „Cardiospheres“, aus Herzgewebe von Rhesusaffen

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: HTTG intern

Isolierung und Charakterisierung von humanen adulten Stammzellen aus Herzgewebe, so genannten „Cardiospheres“, und ihre Verwendung zur Herstellung von Ersatzgewebe für therapeutische Anwendungen

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: CORTISS Stiftung

Kardiale Differenzierung von humanen iPS-Zellen

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: HTTG intern

Kardiale Differenzierung von murinen iPS-Zellen

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: HTTG intern

Konstruktion menschlicher Herzklappen mit Methoden des Tissue Engineering

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Cebotari, Serghei (Dr. med.); Kooperationspartner: Ciubotaru, Anatol (Prof. Dr. med.), Herzchirurgie Klinik Moldawien; Förderung: HTTG intern

Konstruktion und Charakterisierung eines Bioreaktors zur Kultivierung und multimodalen Stimulation / Analyse bioartifizierlicher Gewebe

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.); Förderung: REBIRTH

Modified tissue cardiomyoplasty and tissue engineered heart valves for congenital heart disease surgery – An integrated strategy to treat the right heart failure

■ Projektleitung: Breyman, Thomas (Dr. med.), Görler, Adelheid (Dr. med.), Ono, Masamichi, Böthig, Dietmar (Dr. med.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Cebotari, Serghei (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: JSPS, Bilateral Program with Germany 2008-2009

Myokardiales Tissue Engineering basierend auf embryonalen Stammzellen von Rhesus-Affen

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF, Netzwerk Tissue Engineering für das Herz, REBIRTH

Neuroprotektion während des hypothermen Kreislaufstillstands im akuten und chronischen Modell am Schwein - Untersuchungen zum Stellenwert der selektiven antegraden zerebralen Perfusion

■ Projektleitung: Hagl, Christian (PD Dr. med.); Förderung: DFG

Oberflächenbesiedlung der Novalung Oxygenatoren

■ Projektleitung: Fischer, Stefan (Prof. Dr. med. M.Sc.), Meyer, Anna (Dr. med.); Förderung: NovaLung GmbH

Service Unit Biokompatibilität

■ Projektleitung: Loos, Anneke (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (Excellence Cluster Rebirth)

Stabilisierende Magnesiumgeflechte zur Unterstützung von kardiovaskulärem Gewebeersatz im Hochdrucksystem

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: DFG (SFB 599, Projekt R7)

T cell mediated anti-donor immune responses of human transplant recipients in vivo – impact on the development of transplant arteriosclerosis

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: DFG (SFB 738, Projekt B03)

Untersuchung der Bakterienadhäsion an Membranoxygenatoren von extrakorporalen Kreislauf- und Lungenunterstützungssystemen

■ Projektleitung: Kühn, Christian (Dr. med.), Marsch, Georg, Meyer, Anna (Dr. med.), Fischer, Stefan (Prof. Dr. med. M.Sc.); Förderung: HTTG Intern

Untersuchung der Biofilmentstehung an Implantatoberflächen unter statischen und Low-Flow Bedingungen

■ Projektleitung: Kühn, Christian (Dr. med.), Höffler, Klaus; Kooperationspartner: Heuer, Wieland (Dr. med.) Zahnärztliche Prothetik; Förderung: HTTG Intern

Untersuchung der molekularen Basis der kardialen Differenzierung von ES-Zellen des Rhesus-Affen

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH)

Untersuchungen zum Ischämie/Reperfusionsschaden im Rattenherzen unter Verwendung einer Kleintier-Herzlungen-Maschine: Einfluss verschiedener Postkonditionierungsverfahren

■ Projektleitung: Khaladj, Nawid (Dr. med.), Hagl, Christian (PD Dr. med.); Förderung: Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschung GmbH

Untersuchungen zur Biokompatibilität von Titan-Mittelohrprothesen

■ Projektleitung: Loos, Anneke (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (SFB Transregio 37, Projekt B3)

Verbundprojekt: QT-Screen RC – Entwicklung eines „high throughput“ Testsystems, basierend auf aus embryonalen Stammzellen von Rhesus Affen generierten Herzmuskelzellen, für das sicherheitspharmakologische Wirkstoffscreening (Teilprojekt A und C)

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF

Vergleich von Thoraxwandersatz biologisch/plastisch, tensometrische Messungen von alloplastischem Thoraxwandersatzmaterial (Marlex, PeriGuard), Biokompatibilität und Zytotoxizitätsmessung in vitro für Thoraxwandersatz

■ Projektleitung: Fischer, Stefan (Prof. Dr. med. M.Sc.); Förderung: Covidien Deutschland GmbH

Vollständig biologische Brustwandrekonstruktion unter Einsatz Glutaraldehyd-fixierten bovinen Perikards nach ausgedehnten Resektionen

■ Projektleitung: Fischer, Stefan (Prof. Dr. med. M.Sc.), Zardo, Patrick; Förderung: LaMed GmbH

Weiterentwicklung dezellularisierter, autolog rebesiedelter Herzklappen und präklinische Testung für die Anwendung bei angeborenen Herzfehlern im Kindesalter

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Cebotari, Serghei (Dr. med.); Förderung: Fördergemeinschaft dt. Kinderherzzentren e.V.

B. Klinische Forschung

Allografts und Compliance

■ Projektleitung: Teebken, Omke (PD Dr. med.), Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Bisdas, Theodosios, Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Lotz, Joachim (PD Dr. med.), Diagn. Radiologie; Förderung: HTTG intern

Anfertigung, Verarbeitung und Archivierung kinderherzchirurgischer Operationen in 3D und HD- Qualität

■ Projektleitung: Breymann, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Kooperation mit den Firmen Apple, Sony, Kappa und Geister; Förderung: Fa. Apple (F&K, Hannover) Sony, Kappa und Geister

Aufbau einer open source- basierten Umgebung für telemedizinische Konsultationen im Bereich der Kinderherzchirurgie

■ Projektleitung: Breymann, Thomas (Dr. med.); Förderung: HTTG intern

Belastungen und Lebensqualität bei schwerer Herzinsuffizienz vor einer Herztransplantation

■ Projektleitung: Kugler, Christiane (Dr. rer. biol. hum.), Bara, Christoph (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: HTTG intern

Biostatistics cardiovascular

■ Projektleitung: Breymann, Thomas (Dr. med.); Förderung: HTTG intern, Fa. Sun Microsystems Hardwarerabatt

CARGO II – Cardiac Allograft Rejection Gene Expression Observational II- Study

■ Projektleitung: Bara, Christoph (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: XDx Expression Diagnostics, Inc.

CD mit multimedialer Illustration von Contegra-Implantationstechniken

■ Projektleitung: Breymann, Thomas (Dr. med.); Förderung: Fa. Medtronic, Minneapolis, USA

Celsior Konservierungslösung in der klinischen Lungentransplantation

■ Projektleitung: Gohrbandt, Bernhard (Dr. med.), Strüber, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: HTTG intern

Charakterisierung symptomatischer und asymptomatischer bakterieller Besiedelung von Herzschrittmacher- und ICD-Aggregaten

■ Projektleitung: Pichlmaier, Andreas (Dr. med.); Kooperationspartner: Abraham, Wolf-Rainer (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig; Kardiologie MHH; Förderung: Helmholtz Center for Infection Research, Braunschweig

Contegra-Schlussfähigkeit unter wechselnden Belastungen: Vergleich von Kernspin- und Echo-Ergebnissen (HanCon-Studie)

■ Projektleitung: Breymann, Thomas (Dr. med.); Förderung: Fa. Medtronic, Minneapolis, USA

Cyclos 990 Herzschrittmacher – Master-Studie

■ Projektleitung: Pichlmaier, Andreas (Dr. med.); Förderung: Biotronik GmbH

DaPro – Daptomycin in der antibiotischen Prophylaxe sternaler Wundinfektionen

■ Projektleitung: Strüber, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Determinanten der Nierenfunktion nach Herztransplantation

■ Projektleitung: Bara, Christoph (Dr. med.), Zhang, Ruoyu (Dr. med.); Förderung: HTTG intern

Direktkanülierung der Aorta thorakalis bei der akuten Typ-A-Dissektion zur Etablierung der extrakorporalen Zirkulation

■ Projektleitung: Khaladj, Nawid (Dr. med.), Hagl, Christian (PD Dr. med.); Förderung: HTTG intern

Eine 6-monatige, offene, klinische Studie zum Nachweis der Leistungsfähigkeit und Sicherheit des Valsalva™ Porcine Aortic Valve Conduit bei Aortenwurzelersatz in der klinischen Praxis

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: Vascutek Deutschland GmbH

Eine multizentrische, randomisierte, offene Nichtunterlegenheitsstudie über 24 Monate zum Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Gaben konzentrationsabhängigen Certican mit dosisreduziertem Sandimmun Optoral gegenüber 3,0 g Cellcept mit Sandimmun Optoral in einer Standarddosierung bei neu herztransplantierten Patienten

■ Projektleitung: Bara, Christoph (Dr. med.); Förderung: Novartis Pharma

Einfluss der Compliance bzgl. AM1 Monitoring auf das Outcome nach Lungentransplantation

■ Projektleitung: Kugler, Christiane (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Gottlieb, Jens (Dr. med.) Pneumologie; Förderung: HTTG intern

Einfluss der extrakorporalen Zirkulation in Hinblick auf das perioperative Auftreten neurologischer Komplikationen nach Karotidesobliteration

■ Projektleitung: Teebken, Omke (PD Dr. med.), Bisdas, Theodosios, Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.); Förderung: HTTG intern

Einfluss des Erregerspektrums auf den postoperativen Verlauf nach Implantation kryokonservierter humaner Allografts

■ Projektleitung: Teebken, Omke (PD Dr. med.), Bisdas, Theodosios, Pichlmaier, Andreas (Dr. med.); Kooperationspartner: Mattner, Frauke (Dr. med.) Med. Mikrobiologie; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation

Einfluss des Patchmaterials (Vene versus bovinen Perikard) in Hinblick auf das perioperative Auftreten neurologischer Komplikationen nach Karotidesobliteration

■ Projektleitung: Teebken, Omke (PD Dr. med.), Bisdas, Theodosios, Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.); Förderung: Industrie

Einfluss intensivierten Trainings und psychosozialer Betreuung auf Lebensqualität und Langzeitergebnisse nach Herztransplantation

■ Projektleitung: Kugler, Christiane (Dr. rer. biol. hum.), Bara, Christoph (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: HTTG intern

Einfluss intensivierten Trainings und psychosozialer Betreuung auf Lebensqualität und Langzeitergebnisse nach Lungentransplantation

■ Projektleitung: Kugler, Christiane (Dr. rer. biol. hum.), Strüber, Martin (Prof. Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: HTTG intern

Einsatz der Barorezeptormodulation mit dem Karotisschrittmacher zur Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz, Oligocenter-FDA-Studie

■ Projektleitung: Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Bara, Christoph (Dr. med.); Förderung: CVRx Inc. USA

Einsatz kryokonservierter humaner Allografts bei Gefäßprotheseninfektionen

■ Projektleitung: Teebken, Omke (PD Dr. med.), Bisdas, Theodosios, Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.); Förderung: HTTG intern

Einsatz von Bakteriophagen zur Therapie multiresistenter Keime in der Lungentransplantation

■ Projektleitung: Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Bagaev, Erik; Kooperationspartner: Kooperation mit D&D Pharma; Förderung: HTTG intern

E-Learning für Kinderherzchirurgie

■ Projektleitung: Breymann, Thomas (Dr. med.); Förderung: Fa. Medtronic, Minneapolis, USA

Entwicklung und klinische Erprobung eines klappentragenden apico-aortalen Konduits zur Behandlung der Aortenklappenstenose

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: CorLife GbR, Hannover; CMI GmbH, Dresden

EPMOS-Studie (Vergleich der biologischen Aortenklappen: EPIC™-Herzklappe mit der MOSAIC™-Herzklappe)

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Dr. med.), Baraki, Hassina (Dr. med.), Zhang, Ruoyu (Dr. med.), Roumieh, Mazen, Bara, Christoph (Dr. med.); Förderung: St. Jude Medical

Europäische Contegra-Multicenterstudie zur Ermittlung von Faktoren, die mit Frühversagen des Konduits einhergehen (EuCon-Studie)

■ Projektleitung: Breymann, Thomas (Dr. med.); Förderung: Fa. Medtronic, Minneapolis, USA

Evaluation of the HeartWare LVAD System for the Treatment of Advanced Heart Failure

■ Projektleitung: Strüber, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: HeartWare, Inc.

Evaluation of the Safety and Effectiveness Performance of the Zenith Dissection Endovascular System in the Treatment of Patients with Aortic Dissection Involving the Descending Thoracic Aorta

■ Projektleitung: Teebken, Omke (PD Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.), Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Bisdas, Theodosios, Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Rosenthal, Herbert (Dr. med.), Lotz, Joachim (PD Dr. med.), Diagn. Radiologie; Förderung: William Cook Europe

FG506E (MR4) – Phase III Follow-up-Studie FG-506-14-02

■ Projektleitung: Bara, Christoph (Dr. med.); Förderung: Fujisawa / Astellas

Frühe Re-Intervention bei Kleinkindern nach Fallot-Korrektur: Prospektive Analyse der Effektivität mittels kardialer MRT und Myokard-Gewebedoppler, Hauptprojekt 4.2

■ Projektleitung: Sarikouch, Samir (Dr. med.); Förderung: Kompetenznetz für Angeborene Herzfehler

Gerinnungsstörung nach LVAD

■ Projektleitung: Meyer, Anna (Dr. med.), Malehsa, Doris (Dr. med.); Förderung: HTTG intern

Immunsuppressive Therapie mit Certican® (Everolimus) nach Lungentransplantation - Eine klinische, prospektive, multizentrische, randomisierte Open-Label-Studie

■ Projektleitung: Strüber, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Implementation of a living-related organ donation program in clinical lung transplantation role of psychologic, physiologic and immunologic parameters

■ Projektleitung: Strüber, Martin (Prof. Dr. med.), Kugler, Christiane (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.), Päd. Pneumologie; Förderung: DFG (KFO 123)

International study for long term results after surgical repair of tetralogy of Fallot – Effects of right ventriculotomy for late mortality and morbidity

■ Projektleitung: Ono, Masamichi, Haruki, Ide, Böthig, Dietmar (Dr. med.), Görlner, Adelheid (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Breymann, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Westhoff-Bleck, Mechthild (Dr. med.), Kardiologie; Sawa, Yoshiki (Dr. med.), University Osaka; Förderung: JSPS and Miyata Foundation

Kardiale Funktion unter Belastung zur frühen Detektion rechtsventrikulärer Insuffizienz nach Fallot-Korrektur, Hauptprojekt 4.3

■ Projektleitung: Sarikouch, Samir (Dr. med.); Förderung: Kompetenznetz für Angeborene Herzfehler

Karotisstimulation zur Therapie des schwer einstellbaren Hypertonus, Pivotal FDA Study

■ Projektleitung: Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.), Menne, Jan Nephrologie; Förderung: HTTG intern

Klinische Prüfung der 3F-Aorten-Bioprothese

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Bara, Christoph (Dr. med.); Förderung: 3F Therapeutics

Klinische Studie zur Bewertung eines neuen Miniaturkünstherzsystems

■ Projektleitung: Simon, Andre (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: Circulite

Langzeitergebnisse nach Aortenklappenrekonstruktion bei Marfan Syndrom

■ Projektleitung: Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: Nordamerikanische Marfan-Foundation

Langzeitergebnisse und Lebensqualität nach operativer Versorgung der akuten Typ-A-Dissektion

■ Projektleitung: Khaladj, Nawid (Dr. med.), Hagl, Christian (PD Dr. med.); Förderung: HTTG intern

Langzeitverlauf nach Implantation thorakaler Aortenstents

■ Projektleitung: Teebken, Omke (PD Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.), Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Bisdas, Theodosios; Kooperationspartner: Lotz, Joachim (PD Dr. med.) Diagn. Radiologie; Förderung: HTTG intern

Langzeitverlauf nach operativem Ersatz der infrarenalen Aorta – the Hannover Experience

■ Projektleitung: Teebken, Omke (PD Dr. med.), Bisdas, Theodosios, Pichlmaier, Andreas (Dr. med.); Förderung: HTTG intern

LARGO – Lung Allograft Rejection Gene Expression Observational Study

■ Projektleitung: Strüber, Martin (Prof. Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: XDx Expression Diagnostics, Inc.

Long-term clinical benefits of induction therapy in cardiac transplant patients: a comparison study of ATG and OKT3.

■ Projektleitung: Bara, Christoph (Dr. med.); Förderung: HTTG intern

Long-term, controlled home-based rehabilitation for patients on LVAD- support – impact on long-term outcomes

■ Projektleitung: Kugler, Christiane (Dr. rer. biol. hum.), Malehsa, Doris (Dr. med.), Bara, Christoph (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Strüber, Martin (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.), Sportmedizin; Förderung: BMBF (IFB) und Deutsche Herzstiftung

Magnetresonanztomographie bei Angeborenen Herzfehlern, Querschnittsprojekt 2

■ Projektleitung: Sarikouch, Samir (Dr. med.); Kooperationspartner: Kühne, Titus (Prof. Dr. med.), Berlin, Gutberlet, Matthias (Prof. Dr. med.), Leipzig, Beerbaum, Philipp (Dr. med.), London; Förderung: Kompetenznetz für Angeborene Herzfehler

Medication adherence enhancement in heart transplant recipients: a randomized clinical trial

■ Projektleitung: Kugler, Christiane (Dr. rer. biol. hum.), Stiefel, Penelope, Bara, Christoph (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: BMBF (IFB)

Monitoring of acute rejection after lung transplantation through analysis of lymphocyte surface antigen and cytokine production

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (Dr. med.), Avsar, Murat (Dr. med.), Fischer, Stefan (Prof. Dr. med. M.Sc.), Strüber, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Multi-zentrische Validierung eines Screeningbogens zur Identifikation von Non-Compliance bei Patienten nach Organtransplantation: COMPAD-Study

■ Projektleitung: Kugler, Christiane (Dr. rer. biol. hum.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: Hoffmann LaRoche AG

Nicht invasive Bildgebung und objektivierte Belastungsuntersuchungen bei Fallot-Tetralogie – Intervention und Verlauf bei Patienten, Hauptprojekt 4.1

■ Projektleitung: Sarikouch, Samir (Dr. med.); Förderung: Kompetenznetz für Angeborene Herzfehler

Perceval S Studie (Sutureless Aortenklappe)

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Shrestha, Malakh (Dr. med.), Bara, Christoph (Dr. med.), Höffler, Klaus; Förderung: Sorin GmbH

Perioperative Bestimmung des Koronarflusses an Patienten mit Aortenwurzeleingriffen

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Dr. med.), Hagl, Christian (PD Dr. med.), Bara, Christoph (Dr. med.), Zhang, Ruoyu (Dr. med.), Roumieh, Mazen, Baraki, Hassina (Dr. med.); Förderung: HTTG intern (Messgerät durch Sorin Group Deutschland GmbH)

Poplitealarterienrekonstruktion: Dorsaler versus medialer Zugang

■ Projektleitung: Bisdas, Theodosios, Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.), Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Teebken, Omke (PD Dr. med.); Förderung: HTTG intern

Positive Effects of Ivabradine as Heart Rate-lowering Agent on Exercise Performance in Heart Transplant Recipients with Permanent Sinus Tachycardia

■ Projektleitung: Bara, Christoph (Dr. med.); Förderung: HTTG intern

Prospektive Studie zu Non-Compliance und Lebensqualität nach Herztransplantation

■ Projektleitung: Kugler, Christiane (Dr. rer. biol. hum.), Bara, Christoph (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: Hoffmann LaRoche AG

Prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich der Effektivität des VNUS Closure Fast™ Systems und eines Lasers zur endovaskulären Therapie der chronisch venösen Insuffizienz

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Altus Klinik Munster; Förderung: Altus Klinik Munster

Primäre Sarkome des Herzens und der großen Gefäße

■ Projektleitung: Fischer, Stefan (Prof. Dr. med. M.Sc.), Fegbeutel, Christine (Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Pathologie, Klinik für Pulmonologie; Förderung: HTTG intern

Rekonstruktionen des rechtsventrikulären Ausflusstraktes bei Patienten mit kongenitalen kardialen Fehlbildungen (Auswertung von Daten der Europäischen Contegra-Multicenterstudie)

■ Projektleitung: Breymann, Thomas (Dr. med.); Förderung: Fa. Medtronic, Minneapolis, USA

Rheos Diastolic Heart Failure Trial: Untersuchung zur Wirksamkeit und Sicherheit des Rheos Baroreflex Activation-Therapy Systems bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz

■ Projektleitung: Pichlmaier, Andreas (Dr. med.); Förderung: CVRx Inc., U.S.A.

Risikoanalysen bezüglich Mortalität und neurologischer Komplikationen nach Operationen im Kreislaufstillstand

■ Projektleitung: Khaladj, Nawid (Dr. med.), Hagl, Christian (PD Dr. med.); Förderung: HTTG intern

Spinale Protektion (Epo) beim thorakoabdominellen Aortenersatz

■ Projektleitung: Pichlmaier, Andreas (Dr. med.); Kooperationspartner: Neurologie, Neuroradiologie, klinischer Chemie und Neurochirurgie; Förderung: HTTG intern

Study to Evaluate the Paracor Ventricular Support System Family

■ Projektleitung: Simon, Andre (PD Dr. med.), Bara, Christoph (Dr. med.); Förderung: Paracor Medical

Study to Evaluate the Paracor Ventricular Support System Family with Defibrillation Electrodes (PVSS-D)

■ Projektleitung: Simon, Andre (PD Dr. med.); Förderung: Paracor Medical

SWITCH I – Therapieoptimierung durch Steroidentzug und Reduktion der Cyclosporin A- Dosis unter Mycophenolatmofetil bei Langzeit-Patienten nach Herztransplantation

■ Projektleitung: Bara, Christoph (Dr. med.); Förderung: Hoffmann LaRoche AG

SWITCH II – Therapieoptimierung durch Austausch von Azathioprin gegen Mycophenolatmofetil und Reduktion der Cyclosporin A- Dosis bei Langzeit-Patienten nach Herztransplantation

■ Projektleitung: Bara, Christoph (Dr. med.); Förderung: Hoffmann LaRoche AG

Systematic evaluation of predictors of quality of life in the long-term after solid organ transplantation: a prospective cohort study

■ Projektleitung: Kugler, Christiane (Dr. rer. biol. hum.), Sommer, Wiebke, Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: BMBF (IFB)

Temporary Cardiac Support with a mini-circuit system consisting of a centrifugal pump and a membrane ventilator

■ Projektleitung: Fischer, Stefan (Prof. Dr. med. M.Sc.), Meyer, Anna (Dr. med.); Förderung: NovaLung GmbH

Thoracic Aorta Endovascular Repair Analysis using Valiant in Indications of the Thoracic Aorta TRAVIATA

■ Projektleitung: Teebken, Omke (PD Dr. med.); Förderung: Medtronic Inc.

Umstellung der Immunsuppression von Cyclosporin A auf Tacrolimus bei kardiovaskulären Risikofaktoren nach Herztransplantation

■ Projektleitung: Bara, Christoph (Dr. med.); Förderung: Astellas

Vaskutek Biovalsalva Conduit, (Klinische Studie, Aortenklappenersatz sowie Ao. Asc.ersatz mittels Biovalsalva conduit)

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Dr. med.), Baraki, Hassina (Dr. med.); Förderung: Vaskutek GmbH

Vaskutek Biovalsalva Conduit Tierversuch (Schaf-Studie, Aortenklappenersatz sowie Ao. Asc. ersatz mittels Biovalsalva conduit)

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Dr. med.), Hagl, Christian (PD Dr. med.), Baraki, Hassina (Dr. med.), Tudorache, Igor, Cebotari, Serghei (Dr. med.); Förderung: Vaskutek GmbH

Veränderungen der Mitralklappenkinetik nach MV-Rekonstruktion mit Anwendung unterschiedlicher Ringe

■ Projektleitung: Bara, Christoph (Dr. med.), Strüber, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: HTTG intern

Vergleichsstudie Mehrschicht Spiral-CT (MSCT) der Koronararterien versus konventionelle Koronarangiografie

■ Projektleitung: Simon, Andre (PD Dr. med.), Baraki, Hassina (Dr. med.); Förderung: HTTG intern

VERITE – Medtronic Vascular Post Market Evaluation of Xcelerant Hydro Delivery System

■ Projektleitung: Teebken, Omke (PD Dr. med.); Förderung: Medtronic Inc.

XOD und SOD Bestimmung der SOD und XOD in verschiedenem Graftmaterial bei Diabikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern

■ Projektleitung: Fischer, Stefan (Prof. Dr. med. M.Sc.), Hess, Christian (Dr. rer. physiol.); Förderung: BMBF

Originalpublikationen

Akhyari P, Kamiya H, Haverich A, Karck M, Lichtenberg A. Myocardial tissue engineering: the extracellular matrix. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2008;34(2):229-241

Athanassiadi K, Bagaev E, Simon A, Haverich A. Lung herniation: a rare complication in minimally invasive cardiothoracic surgery. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2008;33(5):774-776

Aust MC, Spies M, Guggenheim M, Gohritz A, Kall S, Rosenthal H, Pichlmaier M, Oehlert G, Vogt PM. Lower limb revascularisation preceding surgical wound coverage - An interdisciplinary algorithm for chronic wound closure. *J.Plast.Reconstr.Aesthet.Surg.* 2008;61(8):925-933

Bara C, Pi L, Haverich A, Winkler M, Pichlmaier M. Echocardiography in leiomyomatosis of the uterus: how to guide your surgeon. *Clin.Res.Cardiol.* 2008;97(2):135-138

Bara C, Zhang R, Haverich A. De Vega annuloplasty for tricuspid valve repair in posttraumatic tricuspid insufficiency--16 years experience. *Int.J.Cardiol.* 2008;126(3):e61-62

Bara CL, Verhey JF. Simulation of the fluid dynamics in artificial aortic roots: comparison of two different types of prostheses. *J.Artif.Organs* 2008;11(3):123-129

Bertram H, Hitz MP, Ono M, Sasse M, Wessel A, Breyman T, Yelbuz TM. Images in cardiovascular medicine. Hypoplastic left heart syndrome with left ventricular myocardial sinusoids: echocardiographic and angiographic findings in the first neonate surviving the Norwood I and II procedure. *Circulation* 2008;117(17):e319-21

Bertram H, Jack T, Schranz D, Breyman T, Wessel A, Yelbuz TM. Images in cardiovascular medicine. Rapid regression of classic clinical signs of cyanosis accompanied by disappearing major aortopulmonary collaterals after surgical palliation only in a 6-year-old girl with tetralogy of fallot. *Circulation* 2008;118(16):e665-6

Bodhey NK, Beerbaum P, Sarikouch S, Kropf S, Lange P, Berger F, Anderson RH, Kuehne T. Functional Analysis of the Components of the Right Ventricle in the Setting of Tetralogy of Fallot. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;1(2):141-147

Cantz T, Bleidissel M, Stehling M, Schöler HR. In vitro differentiation of reprogrammed murine somatic cells into hepatic precursor cells. *Biol.Chem.* 2008;389(7):889-896

Cantz T, Key G, Bleidissel M, Gentile L, Han DW, Brenne A, Schöler HR. Absence of OCT4 expression in somatic tumor cell lines. *Stem Cells* 2008;26(3):692-697

- Cantz T, Manns MP, Ott M. Stem cells in liver regeneration and therapy. *Cell Tissue Res.* 2008;331(1):271-282
- Cypel M, Yeung JC, Hirayama S, Rubacha M, Fischer S, Anraku M, Sato M, Harwood S, Pierre A, Waddell TK, de Perrot M, Liu M, Keshavjee S. Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion. *J.Heart Lung Transplant.* 2008;27(12):1319-1325
- Fegbeutel C, Strüber M, Becker JU, Länger F, Dickgreber N, Haverich A, Fischer S. Recurrent sarcoma originating from the pulmonary artery 6 years after extensive thoracic resection. *J.Thorac.Cardiovasc. Surg.* 2008;136(4):1093-1095
- Fischer S, Darling G, Pierre AF, Sun A, Leighl N, Waddell TK, Keshavjee S, de Perrot M. Induction chemoradiation therapy followed by surgical resection for non-small cell lung cancer (NSCLC) invading the thoracic inlet. *Eur.J.Cardiothorac. Surg.* 2008;33(6):1129-1134
- Gardiwal A, Yu H, Oswald H, Luesebrink U, Ludwig A, Pichlmaier AM, Drexler H, Klein G. Right ventricular pacing is an independent predictor for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation occurrence and heart failure events in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Eurpace* 2008;10(3):358-363
- Ghodsizad A, Niehaus M, Kögler G, Martin U, Wernet P, Bara C, Khaladj N, Loos A, Makoui M, Thiele J, Mengel M, Karck M, Klein HM, Haverich A, Ruhparwar A. Transplanted human cord blood derived unrestricted somatic stem cells improve left-ventricular function and prevent left-ventricular dilation and scar formation after acute myocardial infarction. *Heart* 2009;95(1):27-35
- Goerler H, Simon A, Gohrbandt B, Hagl C, Oppelt P, Haverich A, Strueber M. Cardiac retransplantation: is it justified in times of critical donor organ shortage? Long-term single-center experience. *Eur. J.Cardiothorac.Surg.* 2008;34(6):1185-1190
- Gómez-Caro A, Martínez E, Rodríguez A, Sánchez D, Martorell J, Gimferrer JM, Haverich A, Harringer W, Pomar JL, Macchiarini P. Cryopreserved arterial allograft reconstruction after excision of thoracic malignancies. *Ann.Thorac.Surg.* 2008;86(6):1753-61; discussion 1761
- Görler Heidi, Hagl C, Hoffmeier A, Kommission für Nachwuchsförderung sowie Weiter- und Fortbildung der Deutschen Gesellschaft für Thorax- Herz- und Gefäßchirurgie. Fazit der Nachwuchsumfrage 2007: Weiterbildung verbessern – Zukunftsperspektiven schaffen! *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie* 2008;22(3):170-176
- Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T, Golpon H, Simon A, Welte T. Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2008;85(1):36-41
- Grannas G, Neipp M, Hoepfer MM, Gottlieb J, Lück R, Becker T, Simon A, Strassburg CP, Manns MP, Welte T, Haverich A, Klempnauer J, Nashan B, Strüber M. Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation* 2008;85(4):524-531
- Gruh I, Wunderlich S, Winkler M, Schwanke K, Heinke J, Blomer U, Ruhparwar A, Rohde B, Li RK, Haverich A, Martin U. Human CMV immediate-early enhancer: a useful tool to enhance cell-type-specific expression from lentiviral vectors. *J.Gene Med.* 2008;10(1):21-32
- Haverich A. Cardiac tissue engineering. *Eur. J.Cardiothorac.Surg.* 2008;34(2):227-228
- Hendry S L 2nd, van der Bogt KE, Sheikh AY, Arai T, Dylla SJ, Drukker M, McConnell MV, Kutschka I,

- Hoyt G, Cao F, Weissman IL, Connolly AJ, Pelletier MP, Wu JC, Robbins RC, Yang PC. Multimodal evaluation of in vivo magnetic resonance imaging of myocardial restoration by mouse embryonic stem cells. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2008;136(4):1028-1037.e1
- Hitz MP, Bertram H, Köditz H, Görler H, Happel CM, Wessel A, Yelbuz TM. Levosimendan for bridging in a pediatric patient with Alstrom syndrome awaiting heart-lung transplantation. *Clin. Res.Cardiol.* 2008;97(11):846-848
- Kamiya H, Akhyari P, Martens A, Karck M, Haverich A, Lichtenberg A. Sternal microcirculation after skeletonized versus pedicled harvesting of the internal thoracic artery: a randomized study. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2008;135(1):32-37
- Khaladj N, Knobloch K, Winterhalter M, Shrestha M, Hildebrand F, Gerich T, Krettek C, Haverich A, Hagl C. Transthorakale Echokardiographie bei thorakaler Messerstichverletzung : frühzeitiger Einsatz zur Diagnostik kardialer Begleitverletzungen. *Unfallchirurg* 2008;111(2):107-111
- Khaladj N, Shrestha M, Meck S, Peterss S, Kamiya H, Kallenbach K, Winterhalter M, Hoy L, Haverich A, Hagl C. Hypothermic circulatory arrest with selective antegrade cerebral perfusion in ascending aortic and aortic arch surgery: a risk factor analysis for adverse outcome in 501 patients. *J.Thorac. Cardiovasc.Surg.* 2008;135(4):908-914
- Khaladj N, Shrestha M, Peterss S, Kutschka I, Strueber M, Hoy L, Haverich A, Hagl C. Isolated surgical aortic valve replacement after previous coronary artery bypass grafting with patent grafts: is this old-fashioned technique obsolete? *Eur. J.Cardiothorac.Surg.* 2009;35(2):260-264
- Khaladj N, Shrestha M, Peterss S, Strüber M, Karck M, Pichlmaier M, Haverich A, Hagl C. Ascending aortic cannulation in acute aortic dissection type A: the Hannover experience. *Eur.J.Cardiothorac. Surg.* 2008;34(4):792-796; discussion 796
- Khaladj N, Teebken OE, Hagl C, Wilhelmi MH, Tschan C, Weissenborn K, Lichtinghagen R, Hoy L, Haverich A, Pichlmaier M. The Role of Cerebrospinal Fluid S100 and Lactate to Predict Clinically Evident Spinal Cord Ischaemia in Thoraco-abdominal Aortic Surgery. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 2008;36(1):11-19
- Knobloch K, Simon A, Haverich A. Tracheal rupture in a spontaneous breathing patient after a blunt chest trauma. *Asian Cardiovasc.Thorac.Ann.* 2008;16(3):268
- Kofidis T, Baraki H, Singh H, Kamiya H, Winterhalter M, Didilis V, Emmert M, Woitek F, Haverich A, Klima U. The minimized extracorporeal circulation system causes less inflammation and organ damage. *Perfusion* 2008;23(3):147-151
- Kofidis T, Gerd Paeschke H, Lichtenberg A, Emmert M, Woitek F, Didilis V, Haverich A, Klima U. Factors affecting post minimally invasive direct coronary artery bypass grafting incidence of myocardial infarction, percutaneous transluminal coronary angioplasty, coronary artery bypass grafting and mortality of cardiac origin. *Interact.Cardiovasc. Thorac.Surg.* 2009;8(1):49-53
- Kutschka I, Bisdas T, Fischer S, Hagl C, Kaladj N, Zardo P, Peters T, Haverich A. Vacuum Assisted Closure (V.A.C.) With GranuFoam Silver® verbessert die Wundheilung bei komplizierten sternalen Infektionen. 2008;(36)78-81
- Kutschka I, Robbins RC. Das Schicksal Kardialer Zelltransplantate : In-vivo-beobachtung des Zellüberlebens mit Optischer Biolumineszenz - Ernstderra-preis der DGTHG 2008. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßschirurgie* 2008;22(4):224-232

- Mattner F, Kola A, Fischer S, Becker T, Haverich A, Simon A, Suerbaum S, Gastmeier P, Weissbrodt H, Strüber M. Impact of Bacterial and Fungal Donor Organ Contamination in Lung, Heart-Lung, Heart and Liver Transplantation. *Infection* 2008;36(3):207-212
- Mauritz C, Schwanke K, Reppel M, Neef S, Katsirtaki K, Maier LS, Nguemo F, Menke S, Hauthstein M, Hescheler J, Hasenfuss G, Martin U. Generation of functional murine cardiac myocytes from induced pluripotent stem cells. *Circulation* 2008;118(5):507-517
- Mentzer R M Jr, Bartels C, Bolli R, Boyce S, Buckberg GD, Chaitman B, Haverich A, Knight J, Menasché P, Myers ML, Nicolau J, Simoons M, Thulin L, Weisel RD, EXPEDITION Study Investigators. Sodium-hydrogen exchange inhibition by cariporide to reduce the risk of ischemic cardiac events in patients undergoing coronary artery bypass grafting: results of the EXPEDITION study. *Ann. Thorac.Surg.* 2008;85(4):1261-1270
- Meyer A, Strüber M, Fischer S. Advances in extracorporeal ventilation. *Anesthesiol.Clin.* 2008;26(2):381-91, viii
- Meyer AL, Kuehn C, Gras C, Malehsa D, Bara C, Fischer S, Haverich A, Strüber M. Implantation of a left ventricular assist device in a patient with primary antiphospholipid syndrome. *Ann.Thorac.Surg.* 2008;86(2):639-640
- Meyer AL, Kuehn C, Weidemann J, Malehsa D, Bara C, Fischer S, Haverich A, Strüber M. Thrombus formation in a HeartMate II left ventricular assist device. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2008;135(1):203-204
- Mueller-Stahl K, Kofidis T, Akhyari P, Lee DH, Lenz A, Martinez EC, Woitek F, Haverich A. Determinants of bioartificial myocardial graft survival and engraftment in vivo. *J.Heart Lung Transplant.* 2008;27(11):1242-1250
- Ono M, Goerler H, Boethig D, Breyman T. Surgical repair of aortico-left ventricular tunnel arising from the left aortic sinus. *Interact.Cardiovasc.Thorac.Surg.* 2008;7(3):510-511
- Ono M, Goerler H, Boethig D, Breyman T. Neonatal Kawashima intraventricular repair for Taussig-Bing anomaly with oblique relationship of the great arteries. *Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2008;56(8):492-495
- Osthaus WA, Boethig D, Winterhalter M, Huber D, Goerler H, Sasse M, Sümpelmann R. First experiences with intraoperative Levosimendan in pediatric cardiac surgery. *Eur.J.Pediatr.* 2008;DOI: 10.1007/s00431-008-0834-7
- Osthaus WA, Sievers J, Breyman T, Sümpelmann R. Bicarbonate buffered ultrafiltration leads to a physiologic priming solution in pediatric cardiac surgery. *Interact.Cardiovasc.Thorac.Surg.* 2008;7(6):969-972
- Pethig K, Hornig B, Bara C, Schieffer B, Haverich A, Sachse A. Eprosartan in the primary prevention of cardiac allograft vascular disease: a double-blind prospectively randomized study using intravascular ultrasound. *J.Int.Med.Res.* 2008;36(5):1022-1031
- Pichlmaier M, Bagaev E, Lichtenberg A, Teebken O, Klein G, Niehaus M, Haverich A. Four-chamber pacing in patients with poor ejection fraction but normal QRS durations undergoing open heart surgery. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 2008;31(2):184-191
- Pichlmaier M, Hoy L, Wilhelmi M, Khaladj N, Haverich A, Teebken OE. Renal perfusion with venous blood extends the permissible suprarenal clamp time in abdominal aortic surgery. *J.Vasc.Surg.* 2008;47(6):1134-1140

- Pichlmaier M, Marwitz V, Kühn C, Niehaus M, Klein G, Bara C, Haverich A, Abraham WR. High prevalence of asymptomatic bacterial colonization of rhythm management devices. *Eurpace* 2008;10(9):1067-1072
- Pichlmaier MA, Teebken OE, Khaladj N, Weidemann J, Galanski M, Haverich A. Distal aortic surgery following arch replacement with a frozen elephant trunk. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2008;34(3):600-604
- Reich U, Fadeeva E, Gollapudi S, Chichkov B, Klug U, Kling R, Lenarz T, Reuter G. Einfluss der Mikropographie auf das in vitro-Aufwuchsverhalten von Fibroblasten. *Biomaterialien* 2008;9(3/4):193
- Reich U, Mueller PP, Fadeeva E, Chichkov BN, Stoeber T, Fabian T, Lenarz T, Reuter G. Differential fine-tuning of cochlear implant material-cell interactions by femtosecond laser microstructuring. *J.Biomed.Mater.Res.B.Appl.Biomater.* 2008;87(1):146-153
- Salguero G, Akin E, Templin C, Kotlarz D, Doerries C, Landmesser U, Grote K, Schieffer B. Renovascular hypertension by two-kidney one-clip enhances endothelial progenitor cell mobilization in a p47phox-dependent manner. *J.Hypertens.* 2008;26(2):257-268
- Sayed S, Fischer S, Karck M, Hassouna A, Haverich A. Effect of Different Preoperative Patient Characteristics on Coronary Surgery Outcome: A Comparative Study Between a Developing and a Developed Country. *J.Card.Surg.* 2008;DOI: 10.1111/j.1540-8191.2008.00717.x
- Sharma AD, Cantz T, Vogel A, Schambach A, Haridass D, Iken M, Bleidissel M, Manns MP, Schöler HR, Ott M. Murine embryonic stem cell-derived hepatic progenitor cells engraft in recipient livers with limited capacity of liver tissue formation. *Cell Transplant.* 2008;17(3):313-323
- Sheikh AY, Chun HJ, Glassford AJ, Kundu RK, Kutschka I, Ardigo D, Hendry SL, Wagner RA, Chen MM, Ali ZA, Yue P, Huynh DT, Connolly AJ, Pelletier MP, Tsao PS, Robbins RC, Quertermous T. In vivo genetic profiling and cellular localization of apelin reveals a hypoxia-sensitive, endothelial-centered pathway activated in ischemic heart failure. *Am.J.Physiol. Heart Circ.Physiol.* 2008;294(1):H88-98
- Shrestha M, Khaladj N, Bara C, Hoeffler K, Hagl C, Haverich A. A staged approach towards interventional aortic valve implantation with a sutureless valve: initial human implants. *Thorac.Cardiovasc. Surg.* 2008;56(7):398-400
- Shrestha M, Khaladj N, Bara C, Weidemann J, Marinka M, Zhang R, Haverich A, Hagl C. Quality control after total arterial revascularisation: multislice computer tomography cannot replace coronary angiography. *Clin.Res.Cardiol.* 2008;97(6):371-375
- Shrestha M, Khaladj N, Haverich A, Hagl C. Is treatment of acute type A aortic dissection in septuagenarians justifiable? *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2008;16(1):33-36
- Shrestha M, Khaladj N, Baraki H, Haverich H, Hagl C. Is there an age limit for Cardiac Surgery? *Clin Med: Geriatrics* 2008;2:31-33
- Strüber M, Sander K, Lahpor J, Ahn H, Litzler PY, Drakos SG, Musumeci F, Schlensak C, Friedrich I, Gustafsson R, Oertel F, LePrince P. HeartMate II left ventricular assist device; early European experience. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2008;34(2):289-294
- Strüber M, Warnecke G, Hafer C, Goudeva L, Fegbeutel C, Fischer S, Gottlieb J, Avsar M, Simon AR, Haverich A. Intentional ABO-incompatible lung transplantation. *Am.J.Transplant.* 2008;8(11):2476-2478

- Strueber M. Editorial comment Indication for mechanical circulatory support in high urgent heart transplant candidates. *Eur.J.CardiThorac.Surg.* 2008;34(6):1134-1135
- Teebken O, Lotz J, Gänsslen A, Pichlmaier M. Bilateral iliac artery dissection following severe complex unstable pelvic fracture. *Interact.Cardio-vasc.Thorac.Surg.* 2008;7(3):515-516
- Teebken OE. Tissue Engineering – Können Bypässe gezüchtet werden? *Vasomed* 2008;20(4):144
- Teebken OE. Tissue Engineering – Können Bypässe gezüchtet werden? *Current Congress* 2008;6
- Teebken OE, Bauermeister G, Pichlmaier AM. Regarding: Efficacy of Viabahn in the Treatment of Severe Superficial Femoral Artery Lesions: Which Factors Influence Long-term Patency? *Eur.J.Vasc. Endovasc.Surg.* 2008;36(1):118
- Teebken OE, Puschmann C, Breitenbach I, Rohde B, Burgwitz K, Haverich A. Preclinical development of tissue-engineered vein valves and venous substitutes using re-endothelialised human vein matrix. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 2009;37(1):92-102
- Tschan CA, Mirzayan MJ, Stan AC, Pichlmaier MA, Krauss JK. Concomitant cardiac and cerebral leiomyosarcoma: a challenge for surgical and adjuvant therapy. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2009;137(1):e12-4
- Verhey JF, Bara C. Influence on fluid dynamics of coronary artery outlet angle variation in artificial aortic root prosthesis. *Biomed.Eng.Online* 2008;7:9
- Warnecke G, Hutchinson JA, Riquelme P, Kruse B, Thissen S, Avsar M, Zehle G, Steinkamp T, Peters C, Baumann R, Gövert F, Ungefroren H, Länger F, Simon AR, Karstens JH, Kaever V, Haverich A, Fändrich F, Strüber M. Postoperative intravenous infusion of donor-derived transplant acceptance-inducing cells as an adjunct immunosuppressive therapy in a porcine pulmonary allograft model. *Transpl.Int.* 2009;22(3):332-341
- Werdan K, Pilz G, Muller-Werdan U, Maas Enriquez M, Schmitt DV, Mohr FW, Neeser G, Schondube F, Schafers HJ, Haverich A, Fraunberger P, Andersson J, Kreuzer E, Thijs LG. Early Supplemental Severe SIRS Treatment With IVIG in Score-Identified High-Risk Patients After Cardiac Surgery (ESSICS) Study Group. Immunoglobulin G treatment of postcardiac surgery patients with score-identified severe systemic inflammatory response syndrome--the ESSICS study. *Crit.Care Med.* 2008;36(3):716-723
- Wilhelmi MH, Teebken OE, Haverich A, Pichlmaier AM. High resolution computed tomography imaging for individualized allograft replacement of an infected Dacron aortic arch prosthesis. *Interact. Cardiovasc.Thorac.Surg.* 2008;7(4):720-721
- Winkler ME, Mauritz C, Groos S, Kispert A, Menke S, Hoffmann A, Gruh I, Schwanke K, Haverich A, Martin U. Serum-Free Differentiation of Murine Embryonic Stem Cells into Alveolar Type II Epithelial Cells. *Cloning Stem Cells* 2008;10(1):49-64
- Winterhalter M, Brandl K, Rahe-Meyer N, Osthaus A, Hecker H, Hagl C, Adams HA, Piepenbrock S. Endocrine stress response and inflammatory activation during CABG surgery. A randomized trial comparing remifentanyl infusion to intermittent fentanyl. *Eur. J.Anaesthesiol.* 2008;25(4):326-335
- Winterhalter M, Bund M, Khaladj N, Hagl C, Simon A, Hoy L, Piepenbrock S, Rahe-Meyer N. Aerosol delivery by an ultrasonic nebulizer during different mechanical ventilation settings in a lung model- a pilot study. *Drug design developm ther* 2008;(2)1-7

Winterhalter M, Simon A, Fischer S, Rahe-Meyer N, Chamtzidou N, Hecker H, Zuk J, Piepenbrock S, Strüber M. Comparison of inhaled iloprost and nitric oxide in patients with pulmonary hypertension during weaning from cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a prospective randomized trial. *J.CardiThorac.Vasc.Anesth.* 2008;22(3):406-413

Wunderlich S, Gruh I, Winkler ME, Beier J, Radtke K, Schmiel A, Groos S, Haverich A, Martin U. Type II pneumocyte-restricted green fluorescent protein expression after lentiviral transduction of lung epithelial cells. *Hum.Gene Ther.* 2008;19(1):39-52

Zhang R, Haverich A, Strüber M, Simon A, Bara C. Delayed onset of cardiac allograft vasculopathy by induction therapy using anti-thymocyte globulin. *J.Heart Lung Transplant.* 2008;27(6):603-609

Zhang R, Haverich A, Strüber M, Simon A, Pichlmaier M, Bara C. Effects of ivabradine on allograft function and exercise performance in heart transplant recipients with permanent sinus tachycardia. *Clin.Res.Cardiol.* 2008;97(11):811-819

Zuckermann A, Manito N, Epailly E, Fiane A, Bara C, Delgado JF, Lehmkühl H, Ross H, Eisen H, Chapman J, Valantine H. Multidisciplinary insights on clinical guidance for the use of proliferation signal inhibitors in heart transplantation. *J.Heart Lung Transplant.* 2008;27(2):141-149

Übersichtsarbeiten

Aper T, Haverich A, Teebken OE. Der Traum vom idealen Bypassmaterial in der Gefäßchirurgie. *Gefäßchirurgie* 2008;13(2):87-98

Fischer S, Hoepfer MM, Bein T, Simon AR, Gottlieb J, Wisser W, Frey L, Van Raemdonck D, Welte T, Haverich A, Strüber M. Interventional lung assist: a new concept of protective ventilation in bridge to lung transplantation. *ASAIO J.* 2008;54(1):3-10

Fuehner T, Welte T, Simon A, Gottlieb J. Komplikationen nach Lungentransplantation. *Dtsch.Med. Wochenschr.* 2008;133(15):782-786

Fuehner T, Welte T, Simon A, Gottlieb J. Komplikationen nach Lungentransplantation. Teil 2: gastroenterologische, hämatologische, nephrologische und kardiovaskuläre Komplikationen. *Dtsch.Med. Wochenschr.* 2008;133(16):836-839

Hagl C, Khaladj N, Peterß S, Haverich A. Neuroprotektion in der Aortenbogenchirurgie: Experimentelle Untersuchungen und klinische Analyse. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 2008;22(1):47-55

Martin U. Methods for studying stem cells: Adult stem cells for lung repair. *Methods* 2008;45(2):121-132

Osthaus WA, Boethig D, Johanning K, Rahe-Meyer N, Theilmeier G, Breyman T, Sümpelmann R. Whole blood coagulation measured by modified thrombelastography (ROTEM) is impaired in infants with congenital heart diseases. *Blood Coagul.Fibrinolysis* 2008;19(3):220-225

Sancho-Bru P, Najimi M, Caruso M, Pawelyn K, Cantz T, Forbes SJ, Roskams T, Ott M, Gehling U, Sokal E, Verfaillie C, Muraca M. Stem and progenitor cells for liver repopulation: can we standardize the process from bench to bedside? *Gut* 2009;58(4):594-603

Abstracts

2008 wurden 129 Abstracts publiziert.

Promotionen

Avsar, Murat (Dr. med.): Verbesserung des pulmonalen Ischämie-Reperfusionsschadens durch Modifikation der Lungenkonservierung mit Glycin

Baraki, Hassina (Dr. med.): The frozen elephant technique for treatment of thoracic aortic aneurysms.

Brand, Stephan (Dr. med.): Kryokonservierte humane Allografts zur In-situ-Gefäßrekonstruktion nach Protheseninfektion.

Calließ, Tilman (Dr. med.): Etablierung dezellulierter biologischer Matrices für das myokardiale Tissue Engineering im Großtiermodell mit Entwicklung eines Mechano-Bioreaktorsystems zur physiologischen Stimulation der Zellkultur.

Leschynski, Barbara (Dr. med. dent.): Aortenwurzelersatz bei Patienten in der achten und neunten Lebensdekade: Auswirkungen verschiedener chirurgischer Verfahren.

Meyer-Brodnitz, Irit (Dr. med.): Postoperative Ergebnisse und Lebensqualität nach Operation der akuten Aortendissektion Typ A.

Peterss, Sven (Dr. med.): Hypothermer Kreislaufstillstand: Stellenwert der selektiven antegraden Hirnperfusion im Akutmodell des Schweins.

Reinhardt, Renate (Dr. med.): Primäre Immunsuppression mit Cyclosporin A oder Tacrolimus nach allogener Lungentransplantation im porcinen Modell.

Voigt, Maïke (Dr. med.): Einfluss der extrakorporalen Zirkulation auf den postoperativen Verlauf nach Lungentransplantation.

Wunderlich, Stefanie (Dr. rer. nat.): Entwicklung und Austestung kardiomyozyten- bzw. pneumozytenspezifischer lentiviraler Vektoren für die Anwendung in embryonalen Stammzellen.

Diplome

Dahlmann, Julia (M.Sc.): Überexpression von Myocardin in adulten Stammzellen zur Verwendung im myokardialen Tissue Engineering.

Jara-Avaca, Monica (Dipl. Biol.): Einfluss 5'untranslatierter Sequenzen des humanen kardialen alfa-Aktin Gens auf die gewebespezifische Transgenexpression in lentiviralen Vektoren.

Katsirntaki, Katherina (Dipl. Biol.): Vergleichende mesendodermale Differenzierung von murinen induzierten pluripotenten Stammzellen und murinen embryonalen Stammzellen.

Krasylyshchykova, Antonina (Dipl. Informationswirt): Dokumentation von Patienten mit Bronchialkarzinom an der Medizinischen Hochschule Hannover: Erstellung einer MS-Access- Datenbank in Kooperation mit dem Tumorzentrum der MHH.

Merkert, Sylvia (M.Sc.): Mesp1 zur gerichteten kardialen Differenzierung embryonaler Stammzellen aus Primaten und zur Selektion Stammzellen abgeleiteter kardiovaskulärer Vorläuferzellen.

Wissenschaftspreise

Bär, Antonia (Dipl. Biotech.): Posterpreis zum Thema: „3D co-culture construct of endothelial cells and cardiomyocytes: first steps towards a vascularised artificial myocardial tissue“ anlässlich des 3rd Congress on regenerative Biology and Medicine, Stuttgart.

Hess, Christian (Dr. rer. physiol.), Wiegmann, Bettina, Zardo, Patrick, Hilfiger, Andres (Dr. phil.), Ulrich Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Fischer, Stefan (Prof. Dr. med. M.Sc.): Forschungspreis der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) zum Thema: „Endothelialisierung von Poly-4-Methyl-1-Pentene (PMP) Gasaustauschmembranen in künstlichen Lungensystemen“ anlässlich 17. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie, 11-13, Bremen.

Kutschka, Ingo (PD Dr. med.): Ernst-Derra-Preis der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zum Thema: Rekonstruktion von ischämischem Myokard durch Kardiomyoblastentransplantate - Experimentelle Untersuchungen.

Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Mauritz, Christina (Dr. med. vet.): Ernst Eickhoff-Preis für Herzchirurgie zum Thema: Generierung funktioneller Kardiomyozyten aus induzierten pluripotenten Stammzellen der Maus.

Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Mauritz, Christina (Dr. med. vet.): Poster Award ISSCR zum Thema: Generation of Functional Cardiomyocytes from.

Peterss, Sven (Dr. med.): Preis: Nachwuchspreis der Deutschen Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie zum Thema: Hypothermer Kreislaufstillstand: Stellenwert der selektiven antegraden Hirnperfusion im Akutmodell des Schweins.

Sarikouch, Samir (Dr. med.): Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK) zum Thema: Reference values for ventricular volumes of healthy children in cardiovascular magnetic resonance imaging.

Zardo, Patrick, Wiegmann, Bettina, Winterhalter, Michael (Dr. med.), Dickgreber, Nikolas (Dr.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Pichlmaier, Andreas M. (Dr. med.), Fischer, Stefan (Prof. Dr. med. M.Sc.): Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie zum Thema: Optimierung des postoperativen Schmerzmanagements nach posterolateraler Thorakotomie mittels kontinuierlicher perikostaler Lokalanästhetikuminstallation mit dem neuen ON – Q – Painbuster - System.

Stipendien

Bobylev, Dmitry (Dr.): European Association for Cardio-thoracic Surgery.

Calistru, Alexandru (Dr. med.): Victor Babes Foundation.

Dahlmann, Julia (M.Sc.): PhD-Programm Regenerative Sciences.

Derks, Mareike (Dipl. Biol.): PhD-Programm Regenerative Sciences.

Gebauer, Kai (Medizinstudent): StrucMed Programm.

Hata, Hiroki (Dr. med.): Japanese Heart Foundation.

Ius, Fabio (Dr. med.): Fellowship der Universität Udine, Italien.

Jara-Avaca, Monica (Dipl. Biol.): PhD-Programm Regenerative Sciences.

Kim, Do Hyung (Dr.): Universität Yonsei, South Korea.

Koigeldeyev, Nurbul: Kasachische Oilcompany Cor.

Merkert, Sylvia (M.Sc.): PhD-Programm Regenerative Sciences.

Müller, Susann (Dipl. Biochem.): MD/PhD-Programm Mol Med.

Pulatov, Lazizjon (MD): DAAD.

Reece, T. Brett (MD): Travelling Fellowship der AATS.

Roa Lara, Angelica (M.Sc.): PhD-Programm Regenerative Sciences.

Roumieh, Mazen: Syrische Regierung für die Al-Assad Universität Lattakia, Syrien

Rustum, Saad: Republik Syrien.

Schmeckebier, Sabrina (Dipl. Biol.): PhD-Programm Reg Sciences.

Subramanian, Sreekumar (MD); Stipendium: Travelling Fellowship AATS.

Tomaszek, Sandra (Dr. med.): Research Fellowship in Tumor Biology, Rochester Minnesota Mayo Clinic, USA.

Uenaka, Hisazumi: Travelling Fellowship University Osaka.

Walter, Hannah (Medizinstudentin): StrucMed Programm.

Yasser, Abdulla (Dr. med.): yemenitische Regierung.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bara, Christoph (Dr. med.): Reviewer für American Journal of Cardiology, International Journal of Cardiology, Artificial Organs, Expert Opinion on Pharmacotherapy.

Bisdas, Thediosos (Dr. med.): Reviewer für: European Journal of Vascular and Endovascular Surgery; Mitgliedschaften in: Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, European Society for Vascular Surgery, Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Endovaskuläre Chirurgie, International Endovascular and Laparoscopic Society (IELS).

Böthig, Dietmar (Dr. med.): Reviewer für European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.

Görler, Adelheid (Dr. med.): Gutachtertätigkeit für European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.

Hagl, Christian (PD Dr. med.): Mitherausgeber der Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. Reviewer: Annals of Thoracic Surgery, The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, European Journal of Cardiothoracic Surgery; Mitglied im Vorstand des Zentrum Chirurgie der MHH; Vorstandsmitglied Dt. Gesellschaft für Thorax-,

Herz und Gefäßchirurgie; Mitglied der ständigen Kommission für Nachwuchs der Dt. Gesellschaft für Thorax-, Herz und Gefäßchirurgie.

Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.): Mitglied der Kommission für Tierschutz der Deutschen Forschungsgemeinschaft; Mitglied der Kommission für klinische Forschung der Deutschen Forschungsgemeinschaft; Mitglied der Kommission für Stammzellforschung der Deutschen Forschungsgemeinschaft; Mitglied der Fachkommission MPI für physiologische und klinische Forschung; Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft; Fachgutachter im Leibniz-Programm der Deutschen Forschungsgemeinschaft; Fachgutachter der Helmholtz Gemeinschaft; Präsident der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie; Sprecher der Exzellenzinitiative REBIRTH; Sprecher des SFB Transregio 37; Sprecher CrossBIT; DFG Gutachter für zwei SFBs; Gutachter für BONFOR; Gutachter für die Universität Wien; Associate-Editor European Journal of Cardio-thoracic Surgery; Editorial Board Member: Langenbeck's Archives of Surgery, Clinical Research in Cardiology; Reviewer: European Heart Journal, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Annals of Thoracic Surgery, Heart, The Thoracic and Cardiovascular Surgeon, Circulation, Journal of Endovascular Therapy, Der Chirurg, Transplant International.

Khaladj, Nawid (Dr. med.): Reviewer für European Journal of Cardiothoracic Surgery.

Kugler, Christiane (Dr. rer. biol. hum.): Reviewer: Transplantation, Journal of Psychosomatic Research, British Medical Journal, Journal of Heart and Lung Transplantation, Editorial Board Member und Reviewer: Progress in Transplantation, ITNS Board of Directors (elected board position, International Director, 2year term).

Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachtertätigkeit: DFG, Herzstiftung, FWF Österreich,

Biotechniques, Circulation, Differentiation; Journal of Leukocyte Biology, Journal of Cystic Fibrosis, Stem Cells, Stem Cell & Development Cell Research, Tissue Engineering; Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Stammzellforschung, International Stem Cell Society, Regenerative Medicine Initiative Germany, seit 01/02 Mitglied des Kollegiums der Europäischen Akademie zur Erforschung von Folgen wissenschaftlich-technischer Entwicklungen Bad Neuenahr-Ahrweiler, seit November 2006 Mitglied des Beirats der Deutschen Gesellschaft für Stammzellforschung (GSZ).

Ono, Masamichi: Reviewer für European Journal of Cardio-thoracic Surgery.

Pichlmaier, Andreas M. (Dr. med.): Reviewer: European Journal of Cardio-thoracic Surgery, European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, PACE, American Journal of Cardiology, VASA; Mitgliedschaften in: European Society for Vascular Surgery, Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Endovaskuläre Chirurgie.

Sarikouch, Samir (Dr. med.): Mitglied im Vorstand des Kompetenznetzes für Angeborene Herzfehler, Sprecher des Ausschusses für Magnetresonanztomographie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie.

Strüber, Martin (Prof. Dr. med.): Gutachter; DFG: Reviewer: Transplantation, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Annals of Thoracic Surgery, European Journal of Cardiothoracic Surgery, Journal of Heart and Lung Transplantation, Thoracic and Cardiovascular Surgeon, The Lancet, European Society of Cardiology, European Journal of Heart Failure.

Teebken, Omke (PD Dr. med.): Vorsitzender der Expertengruppe Herzklappen und Gefäße, Deutsche

Gesellschaft für Gewebespende; Gutachter für: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), National Medical Research Council (NMRC) Singapore; Reviewer: Transplantation, European Journal of Cardiothoracic Surgery, European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery, The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Langenbeck's Archives of Surgery, International Journal of Artificial Organs, VASA; Editorial Board: European Journal of Vascular and Endovascular Surgery; Mitgliedschaften in: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, European Association for Cardio-thoracic Surgery, Berufsverband der Deutschen Chirurgen, European Society for Vascular Surgery, Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Endovaskuläre Chirurgie.

Warnecke, Gregor (Dr. med.): Member of the Editorial Board: Transplantation; Reviewer: Annals of Thoracic Surgery, European Journal of Cardiothoracic Surgery, Gutachter: DFG.

Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.): Reviewer: European Journal of Cardiothoracic Surgery, Leiter des Kompetenzzentrums für kardiovaskuläre Implantate Medimplant.

Zhang, Ruoyu (Dr. med.): Reviewer: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.

Klinik für Kinderchirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Benno Ure

Tel.: 0511 / 532-9260 • E-Mail: ure.benno@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/246.html

Forschungsprofil

Das Team der Klinik für Kinderchirurgie ist in mehreren Forschungsbereichen ausgewiesen. Von zentralem Interesse ist die Modulation der Antwort auf chirurgischen Stress, mit dem Ziel, Operationen schonend und unbemerkt stattfinden zu lassen. Zu diesem Forschungsbereich gehört zudem die Entwicklung neuer schonender operativer Verfahren für Kinder aller Altersgruppen einschließlich Früh- und Neugeborene. Des Weiteren betreffen Forschungsprojekte die Klärung der Ätiologie, Prävention und Therapie von derzeit nicht zufrieden stellend behandelbaren kindlichen Fehlbildungen (Gallengangatresie) und andere klinisch relevante Aspekte.

Folgende erfolgreiche Forschungsschwerpunkte des Fachbereichs sind international etabliert:

1. Operative Techniken, insbesondere minimal invasive Verfahren, für Neugeborene und Kleinkinder wurden und werden in Hannover entwickelt. Mit diesen Entwicklungen sind Untersuchungen zur Modulation der pathophysiologischen und immunologischen Reaktionen des kindlichen Organismus verbunden.

2. Entwicklung von Fast-Track-Konzepten für Kinder und deren systematischen Prüfung.

3. In der Kinderchirurgischen Klinik der MHH befindet sich weiterhin die europäische Zentrale für Gallengangatresie (Europäisches Register EBAR). Zahlreiche europäische und außereuropäische Forschungsaktivitäten zum Thema werden in Hannover koordiniert. Die eigene Grundlagenforschung betrifft insbesondere immunologische Aspekte der Fehlbildung im Hinblick auf eine virale Genese. Das Register dient zudem der übergeordneten Analyse von Faktoren mit Einfluss auf die Prognose der Erkrankung.

4. Am Ösophagusatresiemodell wird untersucht, ob mittels Methoden des Tissue Engineering Ösophagusgewebe gezüchtet und als Ösophagusinterponat eingesetzt werden kann. Hierdurch sollen die häufig schlechten funktionellen Ergebnisse nach herkömmlichen Korrekturverfahren optimiert werden.

5. Der kideronkologische Schwerpunkt umfasst die Erarbeitung neuer diagnostischer und therapeutischer Strategien für Tumoren im Kindesalter, insbesondere das Neuroblastom. Zudem erfolgen Untersuchungen zum Verhalten von Tumorzellen bei und nach minimal invasiven Operationen.

6. Die primäre Immunantwort bei infektiösen und entzündlichen Prozessen hängt unter anderem von der Antigenpräsentation an Lymphozyten durch dendritische Zellen (DCs) ab. In einer aktuellen Studie gemeinsam mit den Instituten für zelluläre Chemie und für klinische Immunologie der MHH wird der Einfluss des Glykans Polysialinsäure (PSA) auf interzelluläre immunologische Funktionen und das Migrationsverhalten von DCs untersucht. Die PSA-Expression ist ein dynamischer Prozess. Insbesondere sind altersabhängige Veränderungen der Expression mit entsprechenden Funktionsver-

änderungen der DCs von Interesse, die bei kinderchirurgischen und pädiatrischen Krankheitsbildern eine wesentliche Rolle spielen können.

Neben diesen Forschungsschwerpunkten erfolgen klinische Studien dem Ziel, kinderchirurgische Operationsmethoden und deren Behandlungsergebnisse zu optimieren.

Forschungsprojekte

Präkonzeptionelle orale Impfung schützt vor der Entwicklung einer Gallengangatresie in neugeborenen Mäusen

Die Gallengangatresie (biliary atresia, BA) ist eine seltene Erkrankung (1:18000 Geburten), die ausschliesslich im Neugeborenenalter auftritt. Sie zeichnet sich durch eine vollständige fibrotische Obstruktion der extrahepatischen Gallengänge aus.

Trotz ihrer niedrigen Inzidenz, ist die BA der häufigste Grund für eine Lebertransplantation im frühen Kindesalter. Die einzige therapeutische Option besteht derzeit in einer Galleableitungs-Operation, der s.g. Hepatoporto-Enterostomie nach Kasai, wobei jedoch eine langfristige Erhaltung der Leberfunktion nur in 20% der erkrankten Kinder erreicht werden kann.

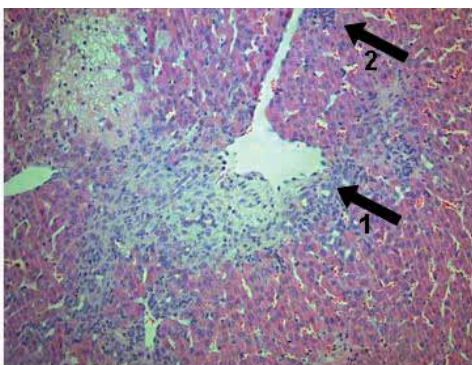


Abb. 1: HE-Bild (20fache Vergrößerung) einer Balb/c-Maus 21 Tage nach RRV-Infektion mit dem Vollbild einer Gallengangatresie mit periduktaler Inflammation der Leber. Die extrahepatischen Gallengänge

Aktuell gibt es keinen kurativen Therapieansatz, da die Ursache der Gallengangatresie nach wie vor unbekannt ist. Aus diesem Grund ist die Erforschung der Ätiologie essentiell.

Basierend auf der Hypothese, dass BA eine klinische Manifestation einer Virus-getriggerten Immunantwort sein könnte, hat unsere Arbeitsgruppe mit einem weltweit validierten Mausmodell gearbeitet. Dabei werden neugeborene Balb/c-Mäuse innerhalb von 24 Stunden postnatal intraperitoneal mit Rhesus Rotavirus (RRV) infiziert. Diese Infektion führt innerhalb von 14 Tagen über eine Inflammation zum Verschluss der Gallenwege (Abb. 1).

Untersuchungen von Lebergewebe und Gallengängen erkrankter Tiere zeigten eine T-Zell-vermittelte Immunantwort und fortschreitende Inflammation. Andere Studien zeigten, dass im Mausmodell eine Anfälligkeit für die Entwicklung einer BA möglicherweise mit einer insuffizienten maternalen Immunität einhergeht.

Seit 2006 sind zwei neue orale Impfstoffe gegen Rotavirus frei auf dem Markt erhältlich. Dabei bot sich unserer Arbeitsgruppe die Möglichkeit, der Hypothese nachzugehen, dass eine s.g. „immunologische Lücke“ eine Vorbedingung für die experimentelle Gallengangatresie darstellen könnte.

Forschungsprojekte am RRV-Mausmodell fokussieren im Wesentlichen zwei entscheidende Punkte:

(1) Wie funktioniert der Rotavirus-getriggerte Mechanismus, der eine immunologische Kaskade aktiviert, die letztlich zum Leberschaden führt?

(2) Welche zellulären und humoralen Komponenten der Immunität und Autoimmunität sind an der fortschreitenden Inflammation der BA beteiligt?

Mit unsere Studie gingen wir der ersten Frage nach, nämlich ob die präkonzeptionelle orale Impfung von Muttertieren gegen Rotavirus die immunologische Lücke schliessen und somit die Nachkommen vor der Entwicklung einer BA schützen kann. Kernpunkt der Untersuchung war herauszufinden, ob eine erweiterte maternale Immunität die Virusreplikation beeinflusst bzw. in eine Virus-getriggerte Immunkaskade eingreift, die letztenendes zur Gallengangatresie führt.

Unsere Arbeitsgruppe hat im beschriebenen Mausmodell drei Gruppen gebildet:

(1) Intraperitoneale RRV-Infektion der Nachkommen innerhalb von 24 Stunden postpartal nach oraler präkonzeptioneller Impfung der Muttertiere mit RotaTeq® / Sanofi Pasteur MSD, France, = V1; modifizierte pentavalente Lebendvakzine.

(2) Intraperitoneale RRV-Infektion der Nachkommen innerhalb von 24 Stunden postpartal nach oraler präkonzeptioneller Impfung der Muttertiere mit Rotarix® / GlaxoSmithKline Biologicals, Belgium, = V2; monovalente attenuierte Lebendvakzine.

(3) Intraperitoneale RRV-Infektion der Nachkommen innerhalb von 24 Stunden postpartal ohne Behandlung der Muttertiere = Kontrolle.

Die Tiere wurden 7, 14 oder 21 Tage nach der RRV-Infektion getötet, morphologische Veränderungen der hepatobiliären Organe mikroskopisch untersucht und Lebergewebe für Untersuchungen zur Histologie, Virusquantifizierung und Real-Time PCR aufgearbeitet.

Die Inzidenz der Cholestase betrug 14 Tage nach Infektion 77% in V1, 56% in V2 und 100% in der Kontrollgruppe. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen betrug die Inzidenz der Gallengangatresie 21 Tage nach Infektion 11% in V1, 3% in V2 zu 82% in der Kontrollgruppe.

Die Messung der hepatischen Viruslast per a) Virustitration/Virusquantifizierung und b) Real-Time PCR erbrachte hingegen, dass sich das Niveau der Viruslast weder zwischen den drei Gruppen noch im zeitlichen Verlauf signifikant unterschied. Somit korrelierte der klinische Effekt nicht mit der RRV-Elimination.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigten, dass präkonzeptionelle orale Impfung der Muttertiere die Nachkommen nach erfolgter RRV-Infektion nicht vor der Ausbildung einer Cholestase, jedoch vor der Entwicklung einer Gallengangatresie schützen kann. Dabei wirkte der Impfstoff Rotarix® potenter als das Vergleichspräparat.

Demzufolge erlaubt die Studie folgende Schlussfolgerungen:

(1) Die Hypothese, dass eine immunologische Lücke eine Schlüsselfunktion in der Entwicklung einer Gallengangatresie im Mausmodell spielt, wird durch die Ergebnisse unserer Studie bestätigt.

(2) Die Untersuchung von Nachkommen gegen Rotavirus geimpfter Mütter dehnt die Verwendbarkeit des RRV-Balb/c-Mausmodells in der Grundlagenforschung der BA deutlich aus.

(3) Es konnte gezeigt werden, dass maternale Immunität oral geimpfter Muttertiere die Auswirkungen einer viralen Infektion, welche die BA triggert, bei den Nachkommen erheblich beeinflusst. Dies ist der erste prophylaktische Ansatz der Gallengangatresie.

Nächste Schritte sind die Bestimmung immunologischer Faktoren bzw. Faktoren, welche die Immunität, die durch die orale Impfung erworben wird, erfassen. Weitere Untersuchungen sind insbesondere erforderlich, um zu ergründen, ob geimpfte adulte Weibchen IgA- / IgG-Antikörper produzieren. Darüber hinaus ist der Hypothese nachzugehen, dass maternale Antikörper möglicherweise kompetitiv an das Gallengang-Epithel binden und dadurch die zytotoxische Aktivität von CD8+ T-Zellen vermindern.

Insgesamt gilt es zu untersuchen, in welcher Weise eine immunologische Kaskade, die für die Entwicklung einer irreversiblen BA aus einer reversiblen Cholestase verantwortlich gemacht wird, beeinflusst wird.

■ Projektleitung: Turowski, Carmen (Dr. med.); Kooperationspartner: Heim, Albert (PD Dr. med.)
Virologie, Baumann, Ulrich (PD Dr. med.), Päd. Pulmonologie u. Neonatologie

Weitere Forschungsprojekte

Intraabdominelle Sepsis bei minimal invasiven Eingriffen am Mausmodell

■ Projektleitung: Kübler, Joachim, Metzelder, Martin (PD Dr. med.), Vieten, Gertrud (Dr. rer. nat.), Ure, Benno. (Prof.)

Auswirkungen der intraperitonealen Azidifizierung während laparoskopischer Eingriffe auf die Immunreaktion und die postoperative Wiederherstellung

■ Projektleitung: Metzelder, Martin (PD Dr. med.), Kübler Joachim, Wünsche, K. (Dr.med.), Vieten, Gertrud (Dr. rer. nat.), Ure, Benno. (Prof.)

Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES): Untersuchungen zur Durchführbarkeit im Tiermodell (Piglets) und deren Anwendungsmöglichkeit im Kindesalter

■ Projektleitung: Metzelder, Martin (PD Dr. med.), Kuebler, Joachim, Gosemann, Jan, Ure, Benno (Prof.)

Ist die Modulation der Entzündungsreaktion im Bereich der Dünndarmschleimhaut der Maus durch Veränderungen der Aktivität von IRAK-1 relevant für den Krankheitsverlauf neonataler entzündlicher Darmerkrankungen?

■ Projektleitung: Kuebler, Joachim, Chassin C, Gosemann, Jan, Ure, Benno, (Prof.), Hornef, Mathias (Prof.)

Entzündliche und regenerative Aktivität von primären peritonealen Mesothelzellen: Einfluss von CO₂

■ Projektleitung: Vieten, Gertrud (Dr. rer. nat.), Kuebler, Joachim, Schottmann, R, Ure, Benno (Prof.)

CO₂-Effekte und das Metastasierungsverhalten kindlicher Tumore im Tiermodell und in vitro

■ Projektleitung: Metzelder, Martin (PD Dr. med.), Kübler, Joachim, Vieten, Gertrud (Dr. rer. nat.), Ure, Benno. (Prof.)

Genexpressions-Analyse im Mausmodell zur Gallengangatresie: Vergleich zwischen zwei Mausstämmen.

■ Projektleitung: Leonhardt, Johannes (Dr. med.), Kübler, Joachim, Petersen, Claus (Prof.); Kooperationspartner: Geffers, G. (HZI)

Die Bedeutung des Mx-Protein für die Entstehung der Gallengangatresie

■ Projektleitung: Leonhardt, Johannes (Dr. med.), Wehrmann, Fabian (Pädiatr. Gastroenterologie, Denver USA), Petersen, Claus (Prof.)

Untersuchungen zum protektiven Effekt neuer oraler Rotavirus-Impfstoffe im infektiösen Mausmodell zur Gallengangatresie

■ Projektleitung: Turowski, Carmen (Dr. med.), Petersen, Claus (Prof.); Kooperationspartner: Heim, Albert (PD Dr. med.) (Virologie, MHH), Baumann, Ulrich (PD Dr. med.), pädiatrische Pulmonologie, MHH

Tissue Engineering zum vollwertigen Ösophagusersatz im Ösophagusatresiemodell

■ Projektleitung: Hofmann, Alejandro, Kübler, Joachim, Ure, Benno (Prof.); Kooperationspartner: Hilfiker, Andres (Dr. med.), LEBAO, Haverich, Axel (Prof.), HTTG-Chirurgie

Towards understanding the impact of polysialic acid expression in dendritic cell differentiation and function

■ Projektleitung: Reismann, Marc (Dr. med.)

Fast-track-Konzepte in der Kinderchirurgie / Studie III

■ Projektleitung: Reismann, Marc (Dr. med.), Dingemann, Jens (Dr. med.)

Intermittierendes Pneumoperitoneum und Operationspausen bei komplexen Operationen

■ Projektleitung: Engelmann, Carsten (Dr. med., Dr. rer. nat.), Schneider, M. (Dr. med.), Dingemann, Jens. (Dr. med.), Ure, Benno. (Prof.); Kooperationspartner: Kirschbaum, C. (Prof.), Lehrstuhl für Biopsychologie, TU, Dresden, Grote, G. (Prof.), Lehrstuhl für Arbeits- und Organisationspsychologie, ETH Zürich

Psychophysiologie des Operateurs und Pathophysiologie des Patienten bei intraoperativen Arbeitspausen

■ Projektleitung: Engelmann, Carsten (Dr. med., Dr. rer. nat.), Dingemann, Jens (Dr. med.)

Evaluation pharmakologischer und physikalischer Therapiekonzepte bei aberrierenden Gefäßneubildungen

■ Projektleitung: Engelmann, Carsten (Dr. med., Dr. rer. nat.)

Weiterentwicklung des Instrumentariums zur minimal invasiven Korrektur der Trichterbrust und anderer Thoraxdeformitäten

■ Projektleitung: Bottländer, Michael (Dr. med.), Petersen, Claus (Prof.); Kooperationspartner: Simon, A (Dr. med.), THG, MHH

Apoptose und Gallengangatresie: Untersuchungen bei Patienten und im infektiösen Mausmodell

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.); Kooperationspartner: Wehrmann, Fabian, Pädiatr. Gastroenterologie, Denver USA, Bantel, Heike (PD Dr. med.), Gastroenterologie, MHH, v. Wasielewski, R, Pathologie, MHH

Morphologische Untersuchungen zur Mikrozirkulation der extrahepatischen Gallenwege im infektiösen Mausmodell zur Gallengangatresie

■ Projektleitung: Hulscher, J., Kinderchirurgie, Groningen, Niederlande, Petersen, Claus (Prof.); Kooperationspartner: J. Hulscher, Kinderchirurgie, Groningen, Niederlande

Untersuchungen zur enteralen Ernährung neugeborener Mäuse im infektiösen Tiermodell (pup in the cup)

■ Projektleitung: Verkade, H., Pädiatrische Gastroenterologie, Groningen, Niederlande, Petersen, Claus (Prof.); Kooperationspartner: Verkade, H., Pädiatrische Gastroenterologie, Groningen, Niederlande

Weiterentwicklung bestehender europaweiter Register zur Gallengangatresie (EBAR) und deren Implementierung in Online-Projekte

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.)

Einrichten eines Online-Registers für seltene cholestatische Lebererkrankungen des Neugeborenen

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.)

Kinderchirurgie für den Jemen – Lehre zur Lehre Ein kooperatives akademisches Projekt medizinischer Entwicklungshilfe der Universität Sana'a, Jemen, und der MHH

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.), Ure, Benno (Prof.); Kooperationspartner: A. Al-Gamrah, Sana'a, Jemen; Förderung: Förderung durch DAAD

Langzeitergebnisse nach langstreckiger Ösophagusatresie: Bundesweite Evaluation

■ Projektleitung: Krickhahn, Annika (Dr. med.), Ure, Benno (Prof.); Kooperationspartner: Till, Holger (Prof.), Universitätsklinik Leipzig

Originalpublikationen

Arnhold S, Post C, Glüer S, Hoopmann M, Wenisch S, Volpers C, Addicks K. Neuronal characteristics of amniotic fluid derived cells after adenoviral transformation. *Cell Biol.Int.* 2008;32(12):1559-1566

Barnes BH, Tucker RM, Wehrmann F, Mack DG, Ueno Y, Mack CL. Cholangiocytes as immune modulators in rotavirus-induced murine biliary atresia. *Liver Int.* 2008;10.1111/j.1478-3231.2008.01921.x

Dördelmann M, Schirg E, Poets CF, Ure B, Glüer S, Bohnhorst B. Therapeutic Lung Puncture for Diffuse Unilateral Pulmonary Interstitial Emphysema in Preterm Infants. *Eur.J.Pediatr.Surg.* 2008;18(4):233-236

Fiegel HC, Kaifi JT, Quaas A, Varol E, Krickhahn A, Metzger R, Sauter G, Till H, Izbicki JR, Erttmann R, Kluth D. Lack of Thy1 (CD90) expression in neuroblastomas is correlated with impaired survival. *Pediatr.Surg.Int.* 2008;24(1):101-105

Glüer S, Reismann M, Ure BM. Congenital lobar emphysema. *Ann.Thorac.Surg.* 2008;85(2):665

Glüer S, Schwerk N, Reismann M, Metzelder ML, Nustede R, Ure BM, Gappa M. Thoracoscopic biopsy in children with diffuse parenchymal lung disease. *Pediatr.Pulmonol.* 2008;43(10):992-996

Lawal TA, Glüer S, Reismann M, Dördelmann M, Schirg E, Ure B. Spontaneous Neonatal Pneumomediastinum: The „Spinnaker Sail“ Sign. *Eur. J.Pediatr.Surg.* 2009;19(1):50-52

Metzelder M, Kuebler J, Shimotakahara A, Vieten G, von Wasielewski R, Ure BM. CO(2) pneumoperitoneum increases systemic but not local tumor spread after intraperitoneal murine neuroblastoma spillage in mice. *Surg.Endosc.* 2008;22(12):2648-2653

Metzelder M, Kuebler JF, Shimotakahara A, Chang DH, Vieten G, Ure B. CO2 pneumoperitoneum increases survival in mice with polymicrobial peritonitis. *Eur.J.Pediatr.Surg.* 2008;18(3):171-175

Metzelder M, Petersen C, Ure B. Laparoscopic ureterocutaneostomy for urinary diversion in selected infants. *Eur.J.Pediatr.Surg.* 2008;18(2):86-88

Metzelder M, Ure B. Port-Site Metastasis after Laparoscopic Biopsy of a Posttransplant Burkitt Lymphoma in a Child. *Eur.J.Pediatr.Surg.* 2008;DOI: 10.1055/s-2008-1038626

Metzelder ML, Engelmann C, Bottländer M, Dziuba M, Ure BM. Kinderchirurgische Kooperation zwischen einer Schwerpunktlinik und einem Versorgungskrankenhaus. *Zentralbl.Chir.* 2008;133(6):559-561

- Metzelder ML, Kuebler JF, Reismann M, Lawal TA, Glüer S, Ure B. Prior Thoracic Surgery Has a Limited Impact on the Feasibility of Consecutive Thoracoscopy in Children: A Prospective Study on 228 Procedures. *J.Laparoendosc.Adv.Surg.Tech.A* 2008;DOI: 10.1089/lap.2008.0150
- Osthaus WA, Huber D, Bäumker C, Witt L, Metzelder M, Kuebler J, Sümpelmann R. Plasma volume replacement with HES 130/0.42 obviates negative side effects of pneumoperitoneum in piglets. *Paediatr.Anaesth.* 2008;18(10):922-928
- Petersen C, Harder D, Abola Z, Alberti D, Becker T, Chardot C, Davenport M, Deutschmann A, Khelif K, Kobayashi H, Kvist N, Leonhardt J, Melter M, Pakarinen M, Pawlowska J, Petersons A, Pfister ED, Rygl M, Schreiber R, Sokol R, Ure B, Veiga C, Verkade H, Wildhaber B, Yerushalmi B, Kelly D. European biliary atresia registries: summary of a symposium. *Eur.J.Pediatr.Surg.* 2008;18(2):111-116
- Petersen C, Harder D, Melter M, Becker T, Wasielewski RV, Leonhardt J, Ure BM. Postoperative high-dose steroids do not improve mid-term survival with native liver in biliary atresia. *Am.J.Gastroenterol.* 2008;103(3):712-719
- Rauschenfels S, Krassmann M, Al-Masri AN, Verhagen W, Leonhardt J, Kuebler JF, Petersen C. Incidence of hepatotropic viruses in biliary atresia. *Eur.J.Pediatr.* 2009;168(4):469-476
- Reismann M, Dingemann J, Wolters M, Laupichler B, Sümpelmann R, Ure BM. Fast-track concepts in routine pediatric surgery: a prospective study in 436 infants and children. *Langenbecks Arch.Surg.* 2009;394(3):529-533
- Reismann M, Gratz KF, Metzelder M, Ure B, Glüer S. Excision of the dilated pelvis is not necessary in laparoscopic dismembered pyeloplasty. *Eur.J.Pediatr.Surg.* 2008;18(1):19-21
- Reismann M, Lehmann D, Quandt M, Ure BM, Glüer S. Carbon dioxide does not affect the methylation status of prognostic important oncogenes *Rassf1A* and *DCR2* in neuroblastoma cells. *Pediatr.Surg.Int.* 2008;24(12):1327-1330
- Schukfeh N, Kuebler JF, Schirg E, Petersen C, Ure BM, Glüer S. Dysplastic kidney and not renal agenesis is the commonly associated anomaly in infants with seminal vesicle cyst. *BJU Int.* 2009;103(6):816-819
- Shimotakahara A, Kuebler JF, Vieten G, Kos M, Metzelder ML, Ure BM. Carbon dioxide directly suppresses spontaneous migration, chemotaxis, and free radical production of human neutrophils. *Surg.Endosc.* 2008;22(8):1813-1817
- Slany E, Ure BM, Reuter W. Operative Medizin auf der Schnell- oder Überholspur--"Fast Track" Konzepte in Chirurgie, Kinderchirurgie und Urologie. *Versicherungsmedizin* 2008;60(2):66-73
- Sukhotnik I, Mogilner JG, Karry R, Shamian B, Lurie M, Kokhanovsky N, Ure BM, Coran AG. Effect of Oral Glutamine on Enterocyte Turnover during Methotrexate-Induced Mucositis in Rats. *Digestion* 2009;79(1):5-13
- Sukhotnik I, Mogilner JG, Shaoul R, Karry R, Lieber M, Suss-Toby E, Ure BM, Coran AG. Responsiveness of intestinal epithelial cell turnover to TGF-alpha after bowel resection in a rat is correlated with EGF receptor expression along the villus-crypt axis. *Pediatr.Surg.Int.* 2008;24(1):21-28
- Sukhotnik I, Shehadeh N, Coran AG, Mogilner JG, Karry R, Shamian B, Ure BM, Shamir R. Oral insulin enhances cell proliferation and decreases enterocyte apoptosis during methotrexate-induced mucositis in the rat. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.* 2008;47(2):115-122

Sukhotnik I, Shteinberg D, Ben Lulu S, Bashenko Y, Mogilner JG, Ure BM, Shaoul R, Coran AG. Effect of transforming growth factor-alpha on enterocyte apoptosis is correlated with EGF receptor expression along the villus-crypt axis during methotrexate-induced intestinal mucositis in a rat. *Apoptosis* 2008;13(11):1344-1355

Sukhotnik I, Shteinberg D, Ben Lulu S, Bashenko Y, Mogilner JG, Ure BM, Shaoul R, Shamian B, Coran AG. Transforming growth factor-alpha stimulates enterocyte proliferation and accelerates intestinal recovery following methotrexate-induced intestinal mucositis in a rat and a cell culture model. *Pediatr. Surg. Int.* 2008;24(12):1303-1311

Szavay PO, Luithle T, Warmann SW, Geerlings H, Ure BM, Fuchs J. Impact of pedicle clamping in pediatric liver resection. *Surg. Oncol.* 2008;17(1):17-22

Ure BM, Metzelder ML, Kellnar S, Till H. Minimalinvasive Kinderchirurgie ausserhalb kinderchirurgischer Kliniken. *Zentralbl. Chir.* 2008;133(6):535-538

Wehrmann F, Kuebler JF, Wienecke S, Al-Masri AN, Petersen C, Leonhardt J. Functional Mx protein does not prevent experimental biliary atresia in Balb/c mice. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2008;18(5):318-321

Buchbeiträge, Monografien

Holcomb G, Ure BM. Minimal invasive surgery in the diagnosis and treatment of childhood cancer. In: Carachi Robert, Azmy Amir F, Grosfeld Jay L. [Hrsg.]: *The surgery of childhood tumors.*-London [u.a.]: Arnold, 2008.

Leonhardt J, Aschemann Dirk, Ure B. Kinderchirurgie. In: Aschemann Dirk. [Hrsg.]: *OP-Lagerungen für Fachpersonal.*-Heidelberg: Springer, 2009.-S.293-302

Metzelder ML, Muensterer OJ, Til H, Ure BM. Was gibt es neues in der Kinderchirurgie? In: Meißner K. [Hrsg.]: *Was gibt es Neues in der Chirurgie? : Jahresband 2008.*-Heidelberg: ecomed-Verl.-Ges, 2008.-S.49-60-(Was gibt es Neues in der Chirurgie?; [10.2008])

Petersen C. Bauchwanddefekte. In: Rodeck B. [Hrsg.]: *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung : mit 139 Tabellen.*-Heidelberg: Springer Medizin, 2008.-S.270-271

Petersen C. Gallengangatresie. In: Rodeck B. [Hrsg.]: *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung : mit 139 Tabellen.*-Heidelberg: Springer Medizin, 2008.-S.349-351

Ure B, Turowski C. Pädiatrisch-operative Notfall- und Intensivmedizin. In: [Hrsg.]: *Perioperative Intensivmedizin bei Kindern.*Urban & Fischer, 2008.

Ure BM, Jesch NJ, Kübler J, Nustede R. Endoscopic surgery and stress response/immunology. In: Bax N.: *Endoscopic surgery in infants and children.*-Berlin [u.a.]: Springer, 2008.-S.55-59

Ure BM, Metzelder ML. Laparoscopic Nephrectomy. In: Saxena AK. [Hrsg.]: *Essentials of pediatric endoscopic surgery.*Springer, 2009.-S.403-407

Ure BM, Metzelder ML. Duhamel's Procedure. In: Holschneider Alexander M. [Hrsg.]: *Hirschsprung's disease and allied disorders : with 49 tables.*-3rd. Ed.-Berlin [u.a.]: Springer, 2008.-S.365-373-(Disease and allied disorders)

Ure BM, Valla JS. Laparoscopic in (doubtful) malignant adnexal pathology, ovarian torsion beyond neonatal period, endometriosis, and pelvic inflammatory disease. In: Bax N. [Hrsg.]: *Endoscopic surgery in infants and children.*-Berlin [u.a.]: Springer, 2008.-S.787-790

Abstracts

2008 wurden 39 Abstracts publiziert.

Promotionen

Turowski, Carmen: Beteiligung von NAD(P)H-Oxidase sowie des EMAP II an den Mechanismen der akuten und protrahierten hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion.

Schukfeh, Nagoud: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase - aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie.

Wissenschaftspreise

Dingemann, Jens (Dr. med.): Optimierung der perioperativen Schmerztherapie für Fast-Track Nephrektomie und Pyeloplastik, Posterpreis.

Turowski, Carmen (Dr. med.): Im Mausmodell schützt die orale Impfung der Muttertiere deren Nachkommen vor der Entwicklung einer Gallengangatresie, ohne die Kinetik der Rotavirus-Elimination zu verändern. Preis für den besten Vortrag in Gmunden / Österreich von der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ure, Benno, Prof.: European Journal of Pediatric Surgery: Chief Editor; International Pediatric Endosurgical Group (Los Angeles/USA): Secretary; International Pediatric Surgical Research: Board Member; British Association of Pediatric Surgeons: Council Member; European Association of Pediatric Surgery: Member of Executive Board Chairman of Scientific Office; World Federation of Associations of Pediatric Surgeons: Chairman of education committee; European Institute for Telesurgery (IRCAD) Strassbourg: Faculty Member.

Petersen, Claus, Prof.: European Biliary Atresia Registry: Head of the program.

Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Peter Vogt

Tel.: 0511 / 532-8864 • E-Mail: vogt.peter@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/profvogt.html

Forschungsprofil

Im Mittelpunkt der Forschungstätigkeit der Abteilung steht die Entwicklung neuer operativer und nicht-operativer Lösungsansätze für klinische plastisch-rekonstruktive Probleme. Dies schließt grundlagenwissenschaftliche experimentelle Ansätze ebenso ein wie Datenerfassung klinischer Befunde, insbesondere hinsichtlich Lebensqualität und körperlicher Leistungsfähigkeit.

Die besondere Vernetzung der beiden Forschungszeige wird nicht nur durch die entsprechende Projektplanung, sondern auch durch die spezielle Abteilungsstruktur in fest etablierten Kommunikationsstrukturen erhalten und gefördert. So wird insbesondere die Grundlagenforschung regelmäßig in gemeinsamen klinisch-experimentellen Konferenzen vorgestellt und somit eine klinische Vernetzung sichergestellt. Schwerpunktmäßig wird die Regeneration von Nerven und Haut als besonderem Problembereich der Plastischen Chirurgie unter den Aspekt der Charakterisierung von Wundheilungsverläufen sowie Einsatz von zell- und implantatgestützten Therapien erforscht.

Um die Versorgung von funktionellen und ästhetisch relevanten Defekten zu optimieren, richtet sich ein besonderes Augenmerk auf die Minimierung der Morbidität in Spenderhautarealen für eigenes Körpergewebe. Hierzu werden die immer noch aktuellen Implantate hinsichtlich verbesserter Biokompatibilität erforscht (Beschichtung von Silikonimplantaten). Gerade die Suche nach Alternativen für weniger regenerationskompetente Gewebe stellt eine große Herausforderung für die Plastische Chirurgie dar. Daher werden Ersatzgewebe und deren Regeneration auch in analogen Amphibienmodellen charakterisiert und mögliche Übertragungen auf den menschlichen Regenerationsverlauf erforscht. In diesem Zusammenhang werden auch Wechselwirkungen auf Zellmatrizes untersucht, dies auch in großen, drittmittelgeforderten, vernetzten Forschungsvorhaben (TransRegio). Durch diese Verknüpfung inter- und transdisziplinärer Forschungsansätze sind für die plastisch-chirurgische Therapie in der Zukunft zahlreiche verbesserte Behandlungsmöglichkeiten zu erwarten. Dies gilt in besonderem Maße für komplexe Traumamechanismen wie die schwere Verbrennungsverletzung und die gestörte Wundheilung. Hier liefen molekulare und zelluläre Grundlagenuntersuchungen, insbesondere zu den Signalübertragungsketten und Folgeprozessen, Aufschluss für neue therapeutische Ansätze.

Hinsichtlich der Untersuchung von Matrizes und Ersatzgeweben stellt aktuell der Einsatz von Proteinfäden aus Spinnenseide den erfolversprechendsten Ansatz, insbesondere für die Nervenregeneration, dar.

Forschungsprojekte

Einsatz eines neuentwickelten Bioreaktors mit laminarer Strömung zur Entwicklung und biologischen Evaluation eines dreidimensionalen vaskularisierten Knochenkonstruktes

Ein Hauptproblem bei dreidimensionalen Zell-Matrix-Konstrukten im Tissue Engineering zur Geweberekonstruktion und –regeneration ist immer noch die unzureichende Vaskularisation, um eine Versorgung der Zellen mit Sauerstoff und Nährstoffen sicherzustellen. Die Entwicklung von Bioreaktoren in den letzten Jahren konnte bereits eine Verbesserung der Zellverteilung und des Zellwachstums in dreidimensionalen Matrices erreichen. Große Unterschiede wurden jedoch im Hinblick auf die Strömungsprofile in den verschiedenen Bioreaktormodellen festgestellt, welche einen erheblichen Einfluss auf die Matrixbesiedelung sowie die Zellproliferation als auch die Zelldifferenzierung zeigen.

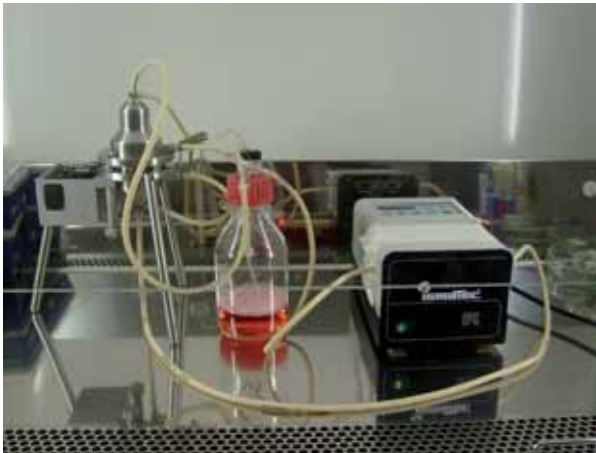


Abb. 1: Bioreaktormodell mit laminarem Fluss basiert auf Computational Fluid Dynamics Modellierung

Das vorliegende Bioreaktormodell mit laminarem Fluss basiert auf Computational Fluid Dynamics Modellierung und unterscheidet sich von herkömmlichen Perfusions-Bioreaktoren durch die kontrollierte Applikation einer laminaren Strömung, welche auch bei Zellwachstum innerhalb einer porösen Matrix während des Zuwachsens der Poren durch ein integriertes Bypass-System aufrecht erhalten werden kann.

Ziele der derzeitigen Arbeiten sind die Untersuchung und Optimierung von Zellproliferation und Zelldifferenzierung von primären adulten adipogenen Stammzellen in einer dreidimensionalen Matrix unter laminaren Strömungsbedingungen. Des Weiteren werden Kokulturmodelle mit mikrovaskulären Endothelzellen sowie endothelialen Vorläuferzellen zusammen mit den Fettstammzellen entwickelt und in ihrem Proliferations- und Differenzierungsverhalten getestet.

Ziel ist zum einen ein besseres Verständnis von grundlegenden biologischen Ereignissen im Rahmen von Angiogenese und Osteogenese zu erreichen sowie die Entwicklung eines dreidimensionalen vaskularisierten Knochenkonstruktes als mögliches Knochenersatzmaterial für die Behandlung von Pseudarthrosen und Knochendefekten voranzubringen.

■ Projektleitung: Weyand, Birgit (Dr.med.); Förderung: HiLF

Weitere Forschungsprojekte

Spinnenseide als Wundverschluss

■ Projektleitung: Hillmer, Anja (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Kasper, Cornelia (PD Dr.), LUH, Waldmann, Karl-Heinz (Prof. Dr.), TiHo; Förderung: TUI Stiftung

Schule und Forschung-Spinnenseide in der Medizin

■ Projektleitung: Hillmer, Anja (Dr. rer. nat.), Allmeling, Christina; Kooperationspartner: Gube, Betina, IGS Peine; Förderung: Robert-Bosch Stiftung NaT-Working

Neovaskularisation in einer 3-dimensionalen Matrix aus Spinnenseide im Chorioallantois-Membran Modell

■ Projektleitung: Hillmer, Anja (Dr. rer. nat.); Förderung: Jungstiftung für Wissenschaft und Forschung

In vitro Herstellung eines dreidimensionalen Knorpelgerüsts zur Rekonstruktion von Ohrknorpel durch chondrogene Differenzierung humaner mesenchymaler Stammzellen (hMSCs) in einer ohrförmigen Kollagenmatrix

■ Projektleitung: Kamara, Nina Reimers, Kerstin (Dr. rer. nat.) Aust, Matthias (Dr.med.); Kooperationspartner: Kasper, Cornelia (PD Dr.), LUH

Charakterisierung humaner Keratinocyten in vitro und Isolierung von epidermalen Stammzellen

■ Projektleitung: Radtke, Christine (Dr.med), Reimers Kerstin (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Kocsis JD, Yale University

Transplantation von olfaktorischen Gliazellen zur Verbesserung der peripheren Nervenregeneration

■ Projektleitung: Radtke, Christine (Dr.med); Kooperationspartner: Kocsis JD, Yale University; Förderung: HiLF

Funktionelle Charakterisierung von adulten Schwanzzellen

■ Projektleitung: Radtke, Christine (Dr.med), Jansen, Insa

Charakterisierung und Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen – Transplantation bei peripheren Nervenläsionen

■ Projektleitung: Radtke, Christine (Dr.med.), Matthes, Stella

Remyelinisierung demyelinisierter Läsionen im ZNS durch Transplantation von Gliazellen

■ Projektleitung: Radtke, Christine (Dr.med.); Kooperationspartner: Kocsis JD, Yale University; Förderung: NIH (NINDS): R01 NS43432

Serielle Analyse der Genexpression im Regenerationsblastem des Axolotls nach Gliedmaßenamputation

■ Projektleitung: Reimers, Kerstin (Dr. rer. nat.); Förderung: Dr. Karl Wilder Stiftung

Untersuchungen zum Einfluss von Medical Needling auf die perkutane Kollageninduktion der Haut im Rattenmodell.

■ Projektleitung: Aust, Matthias (Dr. med.); Kooperationspartner: Fernandes, Des (Prof. Dr.), Groote Schuur Hospital, South Africa

Vergleichende biomechanische Untersuchung von Beugesehnennähten zwischen verschiedenen Nahttechniken mit Prolene Naht und einem geschlagenen Spinnenseidefaden

■ Projektleitung: Redeker, Jörn (Dr. med.); Kooperationspartner: Kasper, Cornelia (PD Dr.), LUH

Bioartifizieller Gefäßersatz basierend auf natürlicher Spinnenseide

■ Projektleitung: Allmeling, Christina Kuhbier, Jörn Hillmer, Anja (Dr. rer. nat.); Förderung: Braukmann-Wittenberg Stiftung

Laserinduzierter Vorwärtstransfer von Biomaterialien

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.) Reimers, Kerstin (Dr. rer. nat.) Kuhn, Stefanie Sorg, Heiko (Dr. med.); Kooperationspartner: Steinhoff, Gustav (Prof. Dr.), Universität Rostock, Chichkov, Boris (Prof. Dr.), LZH; Förderung: DFG/SFB-TR37

Mikrofunktionalisierte FG-Implantate

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.) Reimers, Kerstin (Dr. rer. nat.) Strauß, Sarah; Kooperationspartner: Ostendorff, Andreas (Prof. Dr.), Universität Bochum, Blindt, Rüdiger (Prof. Dr.), Uniklinikum Aachen, Poprawe Reinhardt (Prof. Dr.) RWTH Aachen, Barcikowski, Stephan (Dr. ing.), LZH, Guggenheim, Merlin (Dr. med.), Universitätsspital Zürich; Förderung: DFG/SFB-TR37

Verminderung des Ischämie-Reperfusionsschadens freier fasziokutaner Lappen durch kontinuierliche Perfusion mit serumfreien Medien

■ Projektleitung: Herold, Christian (Dr. med.); Förderung: HiLF

Entwicklung einer bioaktiven Silikonoberfläche zur Reduzierung der Kapselbildung bei Silikonimplantaten

■ Projektleitung: Steiert, Andreas (Dr.med.)

Die kardiale Dysfunktion nach Verbrennungstrauma und Sepsis

■ Projektleitung: Niederbichler, Andreas (Dr. med.); Förderung: General Motors Burn Research Scholarship

Die pathogenetische Rolle der Komplement Anaphylatoxine bei sepsis- und verbrennungsinduzierter Organdysfunktion

■ Projektleitung: Niederbichler, Andreas (Dr. med.)

Die kardiale Dysfunktion nach schwerer Verbrennungsverletzung: Neuroimmunologische Grundlagen und Interventionsmöglichkeiten

■ Projektleitung: Niederbichler, Andreas (Dr. med.); Förderung: HiLF

Die Rolle des Komplementsystems bei der myokardialen Ischämie und Reperfusion im Mausmodell

■ Projektleitung: Busche, Marc (Dr. med.)

Molekulare Charakterisierung der Wundheilung beim Axolotl (*Ambystoma mexicanum*)

■ Projektleitung: Reimers, Kerstin (Dr.rer.nat.), Menger, Björn

Einfluss von Phosphatidylcholin auf Proliferations- und Migrationsverhalten von Fibroblasten in einer dreidimensionalen Collagenmatrix als Wundheilungsmodell

■ Projektleitung: Reimers, Kerstin (Dr. rer.nat.), Vogt, Peter (Prof.Dr.); Förderung: Mundipharma

In vivo Untersuchungen der Hautmorphologie mittels Konfokaler-Laser-Scanning Mikroskopie

■ Projektleitung: Altintas, Mehmet (Dr. med.)

Gentechnische down-regulation des Fas-pathway von T-Zellen als systemische Tumorthherapie beim Liposarkom und Colonkarzinom im RAG1-/- Mausmodell

■ Projektleitung: Steiert, Andreas (Dr. med.)

Die Rolle der LEF-1/TCF-3 Transkriptionsfaktoren bei der Pathogenese des Mammacarcinoms

■ Projektleitung: Bucan, Vesna (Dr. rer. biol. hum.)

Antisense-Blockade Apoptose-inhibitorischer Proteine in Sarkomzellen

■ Projektleitung: Bucan, Vesna (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Choi, Claudia (Dr. med.), Klinikum Bremen; Förderung: Niedersächsische Krebsstiftung

Evaluation eines Konzeptes zur Antitumorthherapie durch Expressionsblockade Apoptose-inhibitorischer Proteine durch RNA Interferenz

■ Projektleitung: Bucan, Vesna (Dr. rer. biol. hum.) Vogt, Peter (Prof.Dr.); Kooperationspartner: Choi, Claudia (Dr.med.), Klinikum Bremen; Förderung: Claudia v. Schilling Stiftung

Phänotypische Charakterisierung von olfaktorischen Gliazellen

■ Projektleitung: Radtke, Christine (Dr.med.); Kooperationspartner: Kocsis JD (Prof.Dr.), Yale University; Förderung: VAMC, West Haven

Untersuchung von neurotrophen Faktoren bei Keratinocyten

■ Projektleitung: Radtke, Christine (Dr.med.); Kooperationspartner: Kocsis JD (Prof.Dr.), Yale University; Förderung: Department of Neurology, Yale

Neuronale Differenzierung von adipogenen Stammzellen

■ Projektleitung: Radtke, Christine (Dr.med.); Förderung: Neuroscience Research Center Yale

Funktionelle Charakterisierung der antiapoptotischen Proteine LFG und RECS1

■ Projektleitung: Bucan, Vesna (Dr. rer. biol. hum.); Förderung: Arndt Stiftung

Untersuchungen von Endothelzellen im Scherfeld

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof.Dr.) Jokuszies, Andreas (Dr.med.); Kooperationspartner: Glasma-cher, Birgit (Prof. Dr.), Autschbach, Rüdiger (Prof. Dr.), Uniklinik Aachen, Rychly, Joachim (Prof. Dr.), Universität Rostock, Welte, Tobias (Prof. Dr.) MHH; Förderung: DFG/SFB-TR37

In vivo presurgical margin mapping of basal cell carcinoma by Reflectance Confocal-Laser-Scanning Microscopy

■ Projektleitung: Altintas, Mehmet (Dr.med.), Altintas, B

Definition und Screening der Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) beim intensivpflichtigen Patienten

■ Projektleitung: Busche, Marc (Dr.med.)

Unfallmechanismen, Diagnostik und Therapie von sportbedingten, karpalen Stressfrakturen.

■ Projektleitung: Busche, Marc (Dr.med.)

Unfallursache, Verletzungsmuster, Management und klinisches Ergebnis von intensivpflichtigen Verbrennungen durch Gasexplosionen

■ Projektleitung: Busche, Marc (Dr.med.)

Funktionelle Nachuntersuchung bei Patienten mit Patellarsehnendefekt und Rekonstruktion durch M. Gastrocnemius Faszie mit dem Biodex Dynamometer

■ Projektleitung: Busch, Kay (Dr.med.)

Evaluation der freien mikrochirurgischen Gewebetransfers und Auswertung unter dem speziellen Aspekt von Perfusionsstörungen auf dem Boden eines alterierten Gerinnungssystems

■ Projektleitung: Busch, Kay (Dr.med.)

Er-YAG-Laserablation zur Wundreinigung und Konditionierung von Problemwunden. Auswirkungen auf Keimzahl, Wachstumsfaktoren und Matrix-Metalloproteinasen

■ Projektleitung: Steiert, Andreas (Dr.med.)

Mortalitätsanalyse bei Schwerverbrannten über 65 Jahren

■ Projektleitung: Spies, Marcus (PD Dr.)

Bewegungsanalyse nach Muskeltransferoperationen bei geburtstraumatischer Plexusparese

■ Projektleitung: Spies, Marcus (PD Dr.)

Der infizierte Weichteildefekt nach Knieendoprothetik – funktionelle Ergebnisse

■ Projektleitung: Spies, Marcus (PD Dr.)

Klinische Studie zur Handkraft und Sensibilitätsmessung nach Entnahme der A. radialis

■ Projektleitung: Peters, Tina (Dr.med.)

Interdisziplinäre Behandlungspfade zur Versorgung von Schockpatienten - mit Berücksichtigung von Medikamenteneffekten und Interaktionen

■ Projektleitung: Adams, Hans-Anton (Prof. Dr.), Vogt, Peter (Prof. Dr.)

Entzündungsmarker – ein Prognosefaktor für den Erfolg mikrovasculären Gewebetransfers?

■ Projektleitung: Spies, Marcus (PD Dr.)

Das funktionelle und subjektive Outcome komplexer Handverletzungen unter Berücksichtigung beruflicher und privater Unfälle

■ Projektleitung: Jokuszies, Andreas (Dr.med.)

Palmare Mikrozirkulation im Langzeitverlauf nach Entnahme der Arteria radialis in der koronaren Revaskularisation

■ Projektleitung: Knobloch, Karsten (PD Dr.)

Mikrozirkulation der Achillessehne bei gesunden Personen im Vergleich zu Insertions- und mid-portion-Tendinopathie – Ergebnisse einer 12-wöchigen Trainingsintervention

■ Projektleitung: Knobloch, Karsten (PD Dr.)

Randomisierter Vergleich einer zusätzlichen Luftkammerschiene (Airheel) in Ergänzung zu einem exzentrischen Krafttraining bei 111 Patienten

■ Projektleitung: Knobloch, Karsten (PD Dr.)

Studium der Mikrozirkulation der Achillessehne in Abhängigkeit von unterschiedlichen Kryo- und Kompressionssystemen

■ Projektleitung: Knobloch, Karsten (PD Dr.)

Propriozeptives Training im Kinder- und Jugendfußball, sportmedizinische Arbeit über eine Fußballsaison 2005/06 mit Verletzungsanalyse und Expositionszeituntersuchung bei 6 Mannschaften

■ Projektleitung: Knobloch, Karsten (PD Dr.)

Einfluss einer Anämie auf das Langzeitüberleben nach koronarer Revaskularisation

■ Projektleitung: Knobloch, Karsten (PD Dr.)

Hämatologische Parameter zum Operationszeitpunkt bei Aortenklappenersatz: Einfluss auf das Langzeitüberleben

■ Projektleitung: Knobloch, Karsten (PD Dr.)

Verlauf von Patienten mit kompensierter Niereninsuffizienz bei herzchirurgischen

■ Projektleitung: Knobloch, Karsten (PD Dr.)

Einfluss des Rettungsmittels auf das Überleben bei akuter Aortendissektion Typ A

■ Projektleitung: Knobloch, Karsten (PD Dr.)

Hämodynamikmessung mit USCOM zum Monitoring von Kardiotoxizität bei Patientinnen mit metastasierter Brustkrebserkrankung

■ Projektleitung: Knobloch, Karsten (PD Dr.)

Analyse von Sternumfrakturen bei Verkehrsunfällen von 1985-2005

■ Projektleitung: Knobloch, Karsten (PD Dr.)

Untersuchungen von Faktoren, die das Outcome freier Lappenplastiken beeinflussen

■ Projektleitung: Herold, Christian (Dr.med.)

MRT Volumetrie der weiblichen Brust

■ Projektleitung: Herold, Christian (Dr.med.)

Genderaspekt in der Verbrennungsmedizin

■ Projektleitung: Herold, Christian (Dr.med.)

Datenerhebung zu Weichteilsarkomen

■ Projektleitung: Herold, Christian (Dr.med.)

Doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Effektivität von Zesteem (17 β -estradiol) auf die Wundheilung nach Spalthautentnahme

■ Projektleitung: Jokuszies, Andreas (Dr.med.); Förderung: ICON Renovo Studie

Regeneration des N. ischiadicus im Schaf durch Implantation biokompatibler Nervenkonstrukte in ein Nervendefektmodell in vivo

■ Projektleitung: Allmeling, Christina Radtke, Christine (Dr. med.), Vogt, Peter (Prof.Dr.); Kooperationspartner: Waldmann, Karl-Heinz (Prof. Dr.), TiHo, Guggenheim, Merlin (Dr. med.), Universitätsspital Zürich; Förderung: Neurobionikstiftung

Originalpublikationen

Allmeling C, Jokuszies A, Reimers K, Kall S, Choi CY, Brandes G, Kasper C, Scheper T, Guggenheim M, Vogt PM. Spider silk fibres in artificial nerve constructs promote peripheral nerve regeneration. *Cell Prolif.* 2008;41(3):408-420

Altintas MA, Altintas AA, Guggenheim M, Gohritz A, Meyer-Marcotty M, Vogt PM. Reflectance confocal-laser-scanning microscopy in vivo assessments of cigarette-induced dynamic alterations of cutaneous microcirculation on histomorphological level. *Microsc.Res.Tech.* 2009;74(4):347-350

Altintas MA, Altintas AA, Guggenheim M, Knobloch K, Niederbichler AD, Vogt PM. Monitoring of microcirculation in free transferred musculocutaneous latissimus dorsi flaps by confocal laser scanning microscopy - a promising non-invasive methodical approach. *J.Plast.Reconstr.Aesthet.Surg.* 2008;DOI: 10.1016/j.bjps.2008.08.034

Altintas MA, Altintas AA, Knobloch K, Guggenheim M, Zweifel CJ, Vogt PM. Differentiation of superficial-partial vs. deep-partial thickness burn injuries in vivo by confocal-laser-scanning microscopy. *Burns* 2009;35(1):80-86

Altintas MA, Altintas AA, Meyer-Marcotty M, Busch KH, Spies M, Vogt P. Histomorphologische Unterscheidung oberflächlich und tief zweitgradiger Verbrennungen mit der Konfokalen Laser-Scanning-Mikroskopie. *gms Verbrennungsmedizin* 2008;2:Doc01 (20080909)

Aust M, Guggenheim M, Gohritz A, Künzi W, Handschin A, Vogt P, Giovanoli P. Analyse von 33 thermischen Verletzungen infolge Epilepsie - Unfallhergang, Folgen und Möglichkeiten der Prävention. *Handchir.Mikrochir.Plast.Chir.* 2008;40(6):372-376

Aust MC, Fernandes D, Kolokythas P, Kaplan HM, Vogt PM. Percutaneous collagen induction therapy: an alternative treatment for scars, wrinkles, and skin laxity. *Plast.Reconstr.Surg.* 2008;121(4):1421-1429

Aust MC, Reimers K, Repenning C, Stahl F, Jahn S, Guggenheim M, Schwaiger N, Gohritz A, Vogt PM. Percutaneous collagen induction: minimally invasive skin rejuvenation without risk of hyperpigmentation-fact or fiction? *Plast.Reconstr.Surg.* 2008;122(5):1553-1563

Aust MC, Spies M, Guggenheim M, Gohritz A, Kall S, Rosenthal H, Pichlmaier M, Oehlert G, Vogt PM. Lower limb revascularisation preceding surgical wound coverage - An interdisciplinary algorithm for chronic wound closure. *J.Plast.Reconstr.Aesthet.Surg.* 2008;61(8):925-933

Bannasch H, Unterberg T, Föhn M, Weyand B, Horch RE, Stark GB. Cultured keratinocytes in fibrin with decellularised dermis close porcine full-thickness wounds in a single step. *Burns* 2008;34(7):1015-1021

- Boorboor P, Vogt PM, Bechara FG, Alkandari Q, Aust M, Gohritz A, Spies M. Toxic epidermal necrolysis: Use of Biobrane((R)) for skin coverage reduces pain, improves mobilisation and decreases infection in elderly patients. *Burns* 2008;34(4):487-492
- Busche MN, Knobloch K, Rosenthal H, Vogt PM. Stress fracture of the hamate body and fourth metacarpal base following military style push-ups: an unusual trauma mechanism. *Knee Surg.Sports Traumatol.Arthrosc.* 2008;16(12):1158-1160
- Busche MN, Walsh MC, McMullen ME, Guikema BJ, Stahl GL. Mannose-binding lectin plays a critical role in myocardial ischaemia and reperfusion injury in a mouse model of diabetes. *Diabetologia* 2008;51(8):1544-1551
- Ennker IC, Pietrowski D, Vöhringer L, Kojcici B, Albert A, Vogt PM, Ennker J. Surgical debridement, vacuum therapy and pectoralis plasty in poststernotomy mediastinitis. *J.Plast.Reconstr.Aesthet. Surg.* 2008;10.1016/j.bjps.2008.05.017
- Ennker JA, Albert AA, Rosendahl UP, Ennker IC, Dalladaku F, Florath I. Ten-year experience with stentless aortic valves: full-root versus subcoronary implantation. *Ann.Thorac.Surg.* 2008;85(2):445-52; discussion 452-3
- Florath I, Albert A, Rosendahl U, Ennker IC, Ennker J. Impact of valve prosthesis-patient mismatch estimated by echocardiographic-determined effective orifice area on long-term outcome after aortic valve replacement. *Am.Heart J.* 2008;155(6):1135-1142
- Friden J, Gohritz A, Herold C, Knobloch K, Vogt PM. Transposition des hinteren M. deltoideus auf den M. triceps : Operation zur Wiederherstellung der Ellenbogenstreckung. *Unfallchirurg* 2008;111(2):102-106
- Gerganov VM, Hore N, Herold C, Wrede K, Stan AC, Samii A, Samii M. Bilateral malignant melanoma metastases to the internal auditory canal/cerebellopontine angle: surgical management and preservation of function. *J.Neurosurg.* 2008;108(4):803-807
- Gohritz A, Friden J, Spies M, Herold C, Guggenheim M, Knobloch K, Vogt PM. Nervale und muskulare Ersatzoperationen zur Wiederherstellung der gelähmten Ellenbogenfunktion. *Unfallchirurg* 2008;111(2):85-101
- Grosheva M, Guntinas-Lichius O, Arnhold S, Skouras E, Kuerten S, Streppel M, Angelova SK, Wewetzer K, Radtke C, Dunlop SA, Angelov DN. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation does not improve quality of muscle reinnervation or recovery of motor function after facial nerve transection in rats. *Biol.Chem.* 2008;389(7):873-888
- Guggenheim MM, Hug U, Jung FJ, Rousson V, Aust MC, Calcagni M, Kunzi W, Giovanoli P. Morbidity and recurrence after completion lymph node dissection following sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma. *Ann.Surg.* 2008;247(4):687-693
- Haasper C, Otte D, Knobloch K, Probst C, Board TN, Krettek C, Richter M. Knee injuries in restrained car drivers in german road traffic accidents. *J.Trauma* 2008;65(1):136-141
- Haasper C, Zelle BA, Knobloch K, Jagodzinski M, Citak M, Lotz J, Krettek C, Zeichen J. No mid-term difference in mosaicplasty in previously treated versus previously untreated patients with osteochondral lesions of the talus. *Arch.Orthop.Trauma. Surg.* 2008;128(5):499-504

- Handschin AE, Bietry D, Hüsler R, Banic A, Constantinescu M. Surgical management of gynecomastia - a 10-year analysis. *World J.Surg.* 2008;32(1):38-44
- Handschin AE, Cardell M, Contaldo C, Trentz O, Wanner GA. Functional results of angular-stable plate fixation in displaced proximal humeral fractures. *Injury* 2008;39(3):306-313
- Handschin AE, Guggenheim M, Calcagni M, Kuenzi W, Giovanoli P. Factor V Leiden Mutation and Thrombotic Occlusion of Microsurgical Anastomosis After Free TRAM Flap. *Clin.Appl.Thromb.Hemost.* 2008;DOI: 10.1177/1076029608325546
- Heckmann A, Lahoda LU, Alkandari Q, Vogt PM, Knobloch K. Scaphoidfraktur vom Typ C bei einem Elite-Kraftsportler. *Sportverletz.Sportschaden* 2008;22(2):106-108
- Herold C, Jokuszies A, Steiert A, Vogt PM, Wünsche G, Vaske B, Spies M. C-reactive protein is not a reliable marker of infection in flap reconstructive procedures of lower extremities. *J.Plast.Reconstr.Aesthet.Surg.* 2008;doi:10.1016/j.bjps.2008.11.079
- Hoesel LM, Flierl MA, Niederbichler AD, Rittirsch D, McClintock SD, Reuben JS, Panko MJ, Stone W, Yang H, Smith M, Sarma JV, Ward PA. Ability of antioxidant liposomes to prevent acute and progressive pulmonary injury. *Antioxid.Redox Signal.* 2008;10(5):973-981
- Ipaktchi K, Ipaktchi R, Niederbichler AD, Vogt PM, Knobloch K. Unrecognized hand ischemia after intraarterial drug injection: successful management of a „near miss“ event. *Patient Saf.Surg.* 2008;2(1):32
- Jagannathan J, Shaffrey CI, Oskouian RJ, Dumont AS, Herrold C, Sansur CA, Jane JA. Radiographic and clinical outcomes following single-level anterior cervical discectomy and allograft fusion without plate placement or cervical collar. *J.Neurosurg.Spine* 2008;8(5):420-428
- Khaladj N, Knobloch K, Winterhalter M, Shrestha M, Hildebrand F, Gerich T, Krettek C, Haverich A, Hagl C. Transthorakale Echokardiographie bei thorakaler Messerstichverletzung : frühzeitiger Einsatz zur Diagnostik kardialer Begleitverletzungen. *Unfallchirurg* 2008;111(2):107-111
- Knobloch K. Comment on: The mechanism for efficacy of eccentric loading in Achilles tendon injury: an in vivo study in humans. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(2):202-203
- Knobloch K. Does the dosage matter in sclerosing polidocanol injections in Achilles tendinopathy? *Knee Surg.Sports Traumatol.Arthrosc.* 2009;17(1):111-112
- Knobloch K. Conflicting treatment goals in a critically injured trauma patient. *Air Med.J.* 2008;27(1):4-5
- Knobloch K. The use of a neovascularization score to predict clinical severity in Achilles tendinopathy. *Am.J.Sports Med.* 2008;36(2):395; author reply 395-7
- Knobloch K. Decreased pulsatile blood flow in the patella in patellofemoral pain syndrome. *Am.J.Sports Med.* 2008;36(2):397; author reply 398
- Knobloch K. Re: Prophylactic training in asymptomatic soccer players with ultrasonographic abnormalities in Achilles and patellar tendons: the Danish Super League Study. *Am.J.Sports Med.* 2008;36(6):e1-2; author reply e2
- Knobloch K. Tendinopathy and drugs-Potential implications for beneficial and detrimental effects

- on painful tendons. *J.Sci.Med.Sport* 2008;DOI: 10.1016/j.jsams.2008.03.005
- Knobloch K. Sclerosing polidocanol injections in Achilles tendinopathy in high level athletes. *Knee Surg.Sports Traumatol.Arthrosc.* 2008;16(11):1061-1062
- Knobloch K. On „Noninvasive Tissue Oximetry for Flap Monitoring: An Initial Study (J Reconstr Microsurg 2007;23:189-197)“. *J.Reconstr.Microsurg.* 2008;DOI: 10.1055/s-0028-1090612
- Knobloch K, Gohritz A, Meyer-Marcotty M, Spies M, Vogt PM. On „noninvasive tissue oximetry for flap monitoring: an initial study (j reconstr microsurg 2007;23:189-197)“. *J.Reconstr.Microsurg.* 2008;24(8):599-600
- Knobloch K, Gohritz A, Meyer-Marcotty M, Vogt PM. Cotinine measurement for postoperative risk stratification in plastic surgery. *Plast.Reconstr.Surg.* 2008;122(5):1587-8; author reply 1588-9
- Knobloch K, Gohritz A, Spies M, Rennekampff HO, Vogt PM. Evidence-based medicine in BURNS revisited-The need for the CONSORT criteria. *Burns* 2009;35(1):156-157, author reply 158
- Knobloch K, Gohritz A, Spies M, Vogt PM. Neovascularisation in de Quervain's disease of the wrist: novel combined therapy using sclerosing therapy with polidocanol and eccentric training of the forearms and wrists-a pilot report. *Knee Surg.Sports Traumatol.Arthrosc.* 2008;16(8):803-805
- Knobloch K, Gohritz A, Vogt P. Ultrasonic Cardiac Output Monitoring and Microcirculation: Is It Worthwhile to Consider in Reconstructive Microsurgery? *J.Reconstr.Microsurg.* 2009;25(2):149-150
- Knobloch K, Gohritz A, Vogt PM. On „Perforator-Based Anterolateral Thigh Adipofascial or Dermal Fat Flaps for Facial Contour Augmentation (J Reconstr Microsurg 2007;23:497-503)“. *J.Reconstr.Microsurg.* 2009;25(2):147-148
- Knobloch K, Gohritz A, Vogt PM. Noninvasive Monitoring of Microcirculatory Perfusion and Oxygenation in Subcutaneous Microsurgical Flaps. *J.Reconstr.Microsurg.* 2008;24(1):69
- Knobloch K, Gohritz A, Vogt PM. The effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the fibrous envelope around mammary implants. *Plast.Reconstr.Surg.* 2008;122(5):1594-1595
- Knobloch K, Gohritz A, Vogt PM. CONSORT and QUOROM statements revisited: standards of reporting of randomized controlled trials in general surgery. *Ann.Surg.* 2008;248(6):1106-7; discussion 1107-8
- Knobloch K, Grasmann R, Spies M, Vogt PM. Midportion Achilles Tendon Microcirculation After Intermittent Combined Cryotherapy and Compression Compared With Cryotherapy Alone: A Randomized Trial. *Am.J.Sports Med.* 2008;36(11):2128-2138
- Knobloch K, Hoeltke V, Jakob E, Vogt PM, Phillips R. Non-invasive ultrasonic cardiac output monitoring in exercise testing. *Int.J.Cardiol.* 2008;126(3):445-447
- Knobloch K, Hubrich V, Rohmann P, Lupkemann M, Gerich T, Krettek C, Phillips R. Mesure du débit cardiaque en préhospitalier dans un contexte de douleur thoracique. *Urgence pratique* 2008;90:9-13
- Knobloch K, Meyer-Marcotty M, Kraemer R, Alintintas MA, Vogt PM. Remote preconditioning and its potential applications in reconstructive microsurgery - is it time to consider the intermittent tourniquet? *J.Plast.Reconstr.Aesthet.Surg.* 2008;DOI: 10.1016/j.bjps.2008.09.003

- Knobloch K, Schreibmueller L, Longo UG, Vogt PM. Eccentric exercises for the management of tendinopathy of the main body of the Achilles tendon with or without the AirHeeltrade mark Brace. A randomized controlled trial. A: Effects on pain and microcirculation. *Disabil.Rehabil.* 2008;5:1-2
- Knobloch K, Schreibmueller L, Longo UG, Vogt PM. Eccentric exercises for the management of tendinopathy of the main body of the Achilles tendon with or without an AirHeeltrade mark Brace. A randomized controlled trial. B: Effects of compliance. *Disabil.Rehabil.* 2008;5:1-5
- Knobloch K, Simon A, Haverich A. Tracheal rupture in a spontaneous breathing patient after a blunt chest trauma. *Asian Cardiovasc.Thorac. Ann.* 2008;16(3):268
- Knobloch K, Spies M, Vogt PM. Adverse effects of intratendinous injection. *AJR Am.J.Roentgenol.* 2008;190(5):W316; author reply W317
- Knobloch K, Tepe J, Lichtinghagen R, Luck HJ, Vogt PM. Simultaneous hemodynamic and serological cardiotoxicity monitoring during immunotherapy with trastuzumab. *Int.J.Cardiol.* 2008;125(1):113-115
- Knobloch K, Tepe J, Rossner D, Lichtinghagen R, Luck HJ, Busch KH, Vogt PM. Combined NT-pro-BNP and CW-Doppler ultrasound cardiac output monitoring (USCOM) in epirubicin and liposomal doxorubicin therapy. *Int.J.Cardiol.* 2008;128(3):316-325
- Knobloch K, Thermann H. Krafttraining, Nitrospray, Sklerosierung. Probleme mit der Achillessehne: was hilft wirklich? *MMW Fortschr.Med.* 2008;150(26-27):46-9; quiz 50
- Knobloch K, Vogt PM. On „Patency of Radial Arteries Reconstructed after Radial Forearm Flap Harvest (J Reconstr Microsurg 2007;23:347-350)“. *J.Reconstr.Microsurg.* 2009;25(1):77-78
- Knobloch K, Vogt PM. Kidney injuries in professional American football: implications for management of an athlete with 1 functioning kidney. *Am.J.Sports Med.* 2008;36(7):e2; author reply e2-e3
- Knobloch K, Yoon U, Kraemer R, Vogt PM. Die 200- bis 400 m-Brustlage dominiert bei Knieüberlastungsschäden im Schwimmsport. *Sportverletz. Sportschaden* 2008;22(4):213-219
- Knobloch K, Yoon U, Vogt PM. Acute and overuse injuries correlated to hours of training in master running athletes. *Foot Ankle Int.* 2008;29(7):671-676
- Kock HJ, Huber FX, Hillmeier J, Jäger R, Volkmann R, Handschin AE, Letsch R, Meeder PJ. In-vitro-Untersuchung unterschiedlicher PMMA-Knochenzemente - ein erster Vergleich neuer Materialien für die Endoprothetik. *Z.Orthop.Unfall* 2008;146(1):108-113
- Koehler C, Niederbichler AD, Jung FJ, Scholz T, Labler L, Perez D, Jandali A, Comber M, Kuenzi W, Wedler V. Wound therapy using the vacuum-assisted closure device: clinical experience with novel indications. *J.Trauma* 2008;65(3):722-31; discussion 731
- Kolokythas P, Aust MC, Vogt PM, Paulsen F. Aktuelle Übersicht zum Dermisersatz mit Kollagen-Elastin-Matrix Matriderm(R) bei Brandverletzungen. *Handchir.Mikrochir.Plast.Chir.* 2008;40(6):367-371
- Kraus A, Schaller HE, Rennekampff HO. Mentosternal Contracture Treated With an Occipito-Scapular Flap in a 5-year-old Boy: A Case Report. *Eplasty* 2008;8:e12

- Kuhn S, Stiens M, Pühler A, Schlüter A. Prevalence of pSmeSM11a-like plasmids in indigenous *Sinorhizobium meliloti* strains isolated in the course of a field release experiment with genetically modified *S. meliloti* strains. *FEMS Microbiol.Ecol.* 2008;63(1):118-131
- Kutschka I, Bisdas T, Fischer S, Hagl C, Kaladj N, Zardo P, Peters T, Haverich A. Vacuum Assisted Closure (V.A.C.) With GranuFoam Silver® verbessert die Wundheilung bei komplizierten sternalen Infektionen. 2008;(36)78-81
- Lankford KL, Sasaki M, Radtke C, Kocsis JD. Olfactory ensheathing cells exhibit unique migratory, phagocytic, and myelinating properties in the X-irradiated spinal cord not shared by Schwann cells. *Glia* 2008;56(10):1104-1113
- Leclere FM, Spies M, Gohritz A, Vogt PM. La gynecomastie, ses etiologies et sa prise en charge chirurgicale: y a-t-il une difference entre les cas bilateraux et unilateraux? *Ann.Chir.Plast.Esthet.* 2008;53(3):255-261
- Meller R, Kendoff D, Hankemeier S, Jagodzinski M, Grotz M, Knobloch K, Krettek C. Hindlimb Growth After a Transphyseal Reconstruction of the Anterior Cruciate Ligament: A Study in Skeletally Immature Sheep With Wide-Open Physes. *Am.J.Sports Med.* 2008;36(12):2437-2443
- Meyer-Marcotty MV, Redeker J, Herold C, Busch KH, Rennekampff HO, Vogt PM. Lappensimulator für lokale Defektdeckungen : Flap Lab I der MHH. *Chirurg* 2008;79(12):1141-1144
- Naka T, Kuester D, Boltze C, Scheil-Bertram S, Samii A, Herold C, Ostertag H, Krueger S, Roessner A. Expression of hepatocyte growth factor and c-MET in skull base chordoma. *Cancer* 2008;112(1):104-110
- Naka T, Kuester D, Boltze C, Schulz TO, Samii A, Herold C, Ostertag H, Roessner A. Expression of matrix metalloproteinases-1, -2, and -9; tissue inhibitors of matrix metalloproteinases-1 and -2; cathepsin B; urokinase plasminogen activator; and plasminogen activator inhibitor, type I in skull base chordoma. *Hum.Pathol.* 2008;39(2):217-223
- Nolte SV, Xu W, Rennekampff HO, Rodemann HP. Diversity of fibroblasts: a review on implications for skin tissue engineering. *Cells Tissues Organs* 2008;187(3):165-176
- Patel NP, Granick MS, Kanakaris NK, Giannoudis PV, Werdin F, Rennekampff HO. Comparison of wound education in medical schools in the United States, United Kingdom, and Germany. *Eplasty* 2008;8:e8
- Peters T, Fischer P, Lahoda LU, Niederbichler AD, Alkandari Q, Vogt PM. The free latissimus dorsi flap as primary free flap and crane flap with secondary pedicled transfer. *J.Reconstr.Microsurg.* 2008;24(2):73-77
- Radtke C, Aizer AA, Agulian SK, Lankford KL, Vogt PM, Kocsis JD. Transplantation of olfactory ensheathing cells enhances peripheral nerve regeneration after microsurgical nerve repair. *Brain Res.* 2009;1254:10-17
- Redeker J, Meyer-Marcotty M, Urbanek F, Hankiss J, Flügel M. Wertigkeit unspezifisch angeforderter und durchgeführter MRT-Diagnostik bei intrakarpalen Verletzungen im Vergleich zum Arthroskopiebefund an 217 Patienten .. *Handchir.Mikrochir. Plast.Chir.* 2008;10.1055/s-2008-1039066
- Samii A, Gerganov V, Herold C, Gharabaghi A, Hayashi N, Samii M. Surgical treatment of skull base chondrosarcomas. *Neurosurg.Rev.* 2009;32(1):67-75

Sorg H, Lorch B, Jaster R, Fitzner B, Ibrahim S, Holzhueter SA, Nizze H, Vollmar B. Early rise in inflammation and microcirculatory disorder determine the development of autoimmune pancreatitis in the MRL/Mp-mouse. *Am.J.Physiol.Gastrointest. Liver Physiol.* 2008;295(6):G1274-80

Spies M, Radtke C, Vogt PM. Nerve transfers in children with traumatic partial brachial plexus injuries. *Microsurgery* 2008;28(7):578-9; author reply 580

Steiert AE, Gohritz A, Schreiber TC, Krettek C, Vogt PM. Delayed flap coverage of open extremity fractures after previous vacuum-assisted closure (VAC((R))) therapy - worse or worth? *J.Plast.Reconstr.Aesthet.Surg.* 2008;DOI: 10.1016/j.bjps.2007.09.041

Stütz NM, Gohritz A, Novotny A, Falkenberg U, Lanz U, van Schoonhoven J. Clinical and electrophysiological comparison of different methods of soft tissue coverage of the median nerve in recurrent carpal tunnel syndrome. *Neurosurgery* 2008;62(3 Suppl 1):194-9; discussion 199-200

Vogt PM, Kuhbier JW, Allmeling C. Artificial nerve grafts based on spider silk fibres. *Rivista di Chirurgia della Mano* (2001) 2008;45(2):

Vogt PM, Oldhafer KJ. Adipositaschirurgie: Indikation, Therapieverfahren und Nachsorge. *Gastroenterologie* 2008;3(5):399-407

Weindel S, Rennekampff HO, Grünert Jörg, Rein S. Entwicklung und Evaluierung des Prototyps einer Fußmaus. *Chir Praxis* 2008;68(4):697-703

Werdin F, Fischer A, Schaller HE, Schönfisch B, Rennekampff HO. Stand der medizinischen Lehre im Bereich chronischer Wunden/Wundbehandlung - der Beitrag der chirurgischen Fächer. *Handchir. Mikrochir.Plast.Chir.* 2008;40(6):386-391

Werdin F, Tenenhaus M, Rennekampff HO. Chronic wound care. *Lancet* 2008;372(9653):1860-1862

Weyand B, Menke H. Case report: Adverse granulomatous reaction (Granuloma formation) and pseudomonas superinfection after lip augmentation by the new filler DermaLive®. *European Journal of Plastic Surgery* 2008;30(6):291-295

Übersichtsarbeiten

Herold C, Vogt P, Strub D, Spies M. Zweizeitige DMCA-Lappenplastik bei infektdingtem palmararem Fingerweichteildefekt. *Handchir.Mikrochir. Plast.Chir.* 2008;40(2):138-142

Hirsch T, Metzsig M, Niederbichler A, Steinau HU, Eriksson E, Steinstraesser L. Role of host defense peptides of the innate immune response in sepsis. *Shock* 2008;30(2):117-126

Knobloch K. The role of tendon microcirculation in Achilles and patellar tendinopathy. *J.Orthop. Surg.* 2008;3(1):18

Knobloch K. Letter to the editors : Perimortem casearan section. *Air Med.J.* 2008;27(4):152-153

Knobloch K, Gohritz A, Reuss E, Vogt PM. Nikotinkonsum und plastische Chirurgie : eine aktuelle Übersicht. *Chirurg* 2008;79(10):956-962

Knobloch K, Gohritz A, Spies M, Vogt PM. HIT in OPCAB surgery. *Interact.Cardiovasc.Thorac.Surg.* 2008;7(3):382

Knobloch K, Gohritz A, Spies M, Vogt PM. eComment: Skin isle as a potential bronchoscopic monitoring isle in latissimus dorsi flap surgery for bronchus stump insufficiency. *Interact.Cardiovasc. Thorac.Surg.* 2008;7(4):625

Knobloch K, Gohritz A, Vogt PM. eComment: A tribute to Burckhard F. Kommerell - a Ger-

man radiologist. *Interact.Cardiovasc.Thorac.Surg.* 2008;7(4):732

Knobloch K, Gohritz A, Vogt PM. eComment: The latissimus dorsi flap surgery for bronchus stump insufficiency - an alternative? *Interact.Cardiovasc.Thorac.Surg.* 2008;7(4):642

Knobloch K, Tomaszek S, Spies M, Lichtenberg A, Busch KH, Vogt PM. No change of palmar micro-circulation at rest 2 years after radial artery harvesting. *J.Plast.Reconstr.Aesthet.Surg.* 2008;DOI: 10.1016/j.bjps.2007.11.053

Peter T, Rennekampff HO. Mechanisches Debridement. *Wund-Management* 2008;2(5):224-228

Radtke C, Sasaki M, Lankford KL, Vogt PM, Kocsis JD. Potential of olfactory ensheathing cells for cell-based therapy in spinal cord injury. *Journal of Rehabilitation Research and Development* 2008;45(1):141-151

Reimers K, Choi CY, Bucan V, Vogt PM. The Bax Inhibitor-1 (BI-1) Family in Apoptosis and Tumorigenesis. *Curr.Mol.Med.* 2008;8(2):148-156

Buchbeiträge, Monografien

Jokuszies A, Niederbichler AD, Guggenheim M, Vogt PM. Severe Burn Wounds. In: Evans G, Wirth G. [Hrsg.]: *General Reconstructive Surgery - Procedures in Reconstructive Surgery.*-Edinburgh: Saunders, 2008.

Niederbichler AD, Jokuszies A, Vogt PM. Verletzungen der Hand. In: Oestern Hans-Joerg. [Hrsg.]: *Das Polytrauma : präklinisches und klinisches Management.*-1. Aufl.-München u.a.: Elsevier, Urban & Fischer, 2008.-S.225-237

Abstracts

2008 wurden 126 Abstracts publiziert.

Promotionen

Schilimow, Alexander (Dr.med.): Rebesiedlung einer azellularisierten xenogenen Matrix mit humanen adulten mesenchymalen Stammzellen.

Wissenschaftspreise

Niederbichler, Andreas (Dr.med.): Wissenschaftspreis der DGPRÄC C5a blockade improves burn-induced cardiac dysfunction.

Sorg, Heiko (Dr. med.): Walter Brendel Award der European Society for Surgical Research: Erythropoietin in skin wound healing. Is less more?

Patente

Vogt Peter M. (Prof. Dr. med), Allmeling Christina, Reimers Kerstin (Dr. rer.nat.): Nervenimplantat. Internationale Patentanmeldung: PCT/EP 2006/066049.

Vogt Peter M. (Prof. Dr. med): Allmeling Christina, Reimers Kerstin (Dr. rer.nat.): Implant. Internationale Patentanmeldung: PCT/EP 2006/069562.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Vogt, Peter (Prof. Dr.): Präsident der Deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin; Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen; Vorstandsmitglied in der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie; Board Member der European Burns Association Editorial Board Der Unfallchirurg, Online Journal Medical Equipment Insides Herausgeber GMS Verbrennungsmedizin Fachgutachter für International Journal of Molecular Medicine, Tissue Engineering, Wound Repair and Regeneration, Current Molecular Medicine, Chirurg, World Journal of Surgical Oncology, Journal of Biomedical Materials Internationaler Fachgutachter der Akademischen Berufungen an der Universität Leuven, Amsterdam, Boston (jeweils Plastische Chirurgie).

Rennekampff, Hans-Oliver (Prof. Dr.): Editorial Board: Journal Burn Care Research, Online Journal eplasty Mit-Herausgeber 'Plastische Chirurgie' ecomed Verlag Wissenschaftlicher Beirat: Handchirurgie Mikrochirurgie, Plastischechirurgie Fachgutachter für Burns, Tissue Engineering, Handchirurgie Mikrochirurgie, Plastischechirurgie, Archive Dermatological Research, Experimental Dermatology.

Spies, Marcus (PD Dr. med.): Editorial Board Burns, Journal of Brachial Plexus and Peripheral Nerve Injury, Fachgutachter für Operative Orthopädie und Traumatologie.

Reimers, Kerstin (Dr. rer. nat.): Fachgutachterin für Journal of Comparative Physiology, Biotechnology Progress, Wound Repair and Regeneration, Comparative Biochemistry and Physiology, International Journal of Biochemistry and Cell Biology, Advances in Biochemical Engineering.

Gohritz, Andreas (Dr.med.): Council member of Federation of the European Societies of Surgery of the Hand (FESSH), Historian Junior Archivar, Deutsche Gesellschaft für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie Fachgutachter für (European) Journal of Hand Surgery.

Knobloch, Karsten (PD Dr. med.): Editorial Board Sportorthopädie Sporttraumatologie der Gesellschaft für Sportorthopädie und Sporttraumatologie im Sport (GOTS), Air Medical Journal Board member Air Medical Physician Association (AMPA, international board member-at-large), Achilles Tendon Expert Research Group (2nd vice president) Fachgutachter für Annals of Thoracic Surgery, Medical Science Monitoring, European Journal of Cardiothoracic Surgery, Interactive Cardiovascular Surgery, Archives of Orthopedic & Trauma Surgery, British Journal of Sports Medicine, Sportorthopädie

Sporttraumatologie, International Journal of Cardiology, Air Medical Journal, BMC Musculoskeletal Disorders, Physical Therapy in Sport, Journal of Sports Science and Medicine, Acta Physiologica, American Journal of Sports Medicine Persönliche Reviewtätigkeit bei Kongressen Deutsche Assoziation für Fußchirurgie (DAF), Bielefeld, 2007 Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie im Sport (GOTS), München, 2007.

Sorg, Heiko (Dr.med.): Fachgutachter für Critical Care, Wound Repair and Regeneration.

Klinik für Orthopädie (Annastift)

■ Direktor: Prof. Dr. Henning Windhagen

Tel.: 0511 / 5354-340 • E-Mail: henning.windhagen@annastift.de • www.orthopaedie-mhh.de

Forschungsprofil

Die Forschungsaktivitäten der Orthopädischen Klinik konzentrieren sich auf die Untersuchung neuer Biomaterialien, die in-vitro- und in-vivo-Gelenkinematik, die computerassistierte Navigation sowie die Verbesserung und Weiterentwicklung minimalinvasiver Operationstechniken. Die Orthopädische Klinik ist seit 2003 an acht (R2, R4, R6, D4, D6, D7, D9, D10) Teilprojekten des Sonderforschungsbereiches 599 „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen“ beteiligt. Dieser Sonderforschungsbereich wurde 2006 für vier weitere Jahre (2007 bis 2010) bewilligt. Neben dem Sonderforschungsbereich konnten umfangreiche Mittel für weitere Forschungsprojekte von der DFG, dem BMBF, öffentlichen Stiftungen sowie Industrieförderungen akquiriert werden. Zahlreiche Patente runden die Forschungstätigkeit der Orthopädischen Klinik ab.

Auf mehr als 500 qm betreibt die Forschungsabteilung ein hochmodernes Labor für Biomechanik und Biomaterialien (LBB) mit Materialtestmaschinen, einem Roboter mit serieller Kinematik, Gelenkinematoren, biomechanischen in-vivo- und in-vitro-Messsystemen sowie Arbeitsplätzen für die Präparation. Das histologische Labor verfügt über umfassende Ausstattungen zur Schnittherstellung und -bearbeitung von Hart- und Weichgewebe. Tierversuche werden unter Eigenregie in Kooperation mit dem Institut für Tierversuchskunde der MHH sowie der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover durchgeführt. Zellbiologische Experimente erfolgen in Zusammenarbeit mit dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig sowie der GKSS in Geesthacht. Das Labor für Biomechanik und Biomaterialien ist interdisziplinär aufgebaut und kooperiert mit der Leibniz Universität Hannover, der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig, der Universität Dortmund, dem HASYLAB in Hamburg sowie der Harvard-Universität in Boston/USA, der North Carolina State University, der University of Cincinnati, der University of Pittsburgh und den Universitäten Leiden und Delft in den Niederlanden.

Die Orthopädische Klinik unterhält ferner ein Zentrum für klinische Forschung mit einem Labor für Röntgen-Stereogrammetrische Analysen (RSA) sowie einem Labor für Osteodensitometrie, um diese beiden Technologien weiterzuentwickeln und Qualitätsstandards bei der Endoprothesenmigrationsforschung zu setzen. Im zweiten Quartal 2008 wurde das Zentrum durch das auf über 220 qm neu entstandene Institut für Orthopädische Bewegungsdiagnostik (OrthoGO) erweitert. Das OrthoGO dokumentiert messtechnisch klinische Ergebnisse der angewandten modernen Orthopädie und orthopädischen Chirurgie. Im Sinne eines Qualitätsmanagements werden erfasste Daten quantitativ aufbereitet und bewertet.

Die Orthopädische Klinik ist zudem durch die Führung des Querschnittsbereiches Implantatimmunologie auf einer Fläche von 180 qm wesentlich an dem neuen Verbundzentrum für Biokompatibilität

und Implantatimmunologie CrossBIT beteiligt. Hier werden moderne Verfahren zum Monitoring von Fremdkörperreaktionen neuer Biomaterialien entwickelt und Grundlagenuntersuchungen zur Implantat-induzierten Immunantwort durchgeführt.

Forschungsprojekte

Zervikaler Bandscheibenersatz

Einleitung

Bis vor wenigen Jahren war das Standardverfahren zur Behandlung von Bandscheibenvorfällen und Spinalkanalstenosen der Halswirbelsäule (HWS) die Spondylodese mit dem Ziel der soliden knöchernen Fusion der von ventral dekomprimierten Höhen. Anhand klinischer und biomechanischer Untersuchungen finden sich jedoch Hinweise für eine höhere Belastung angrenzender Segmente, aus der möglicherweise eine erhöhte Rate von Anschlusspathologien wie Degeneration und Instabilität resultiert [1-4]. Um diesem Problem entgegenzuwirken, werden zunehmend dynamische Implantate eingesetzt, zu denen auch Bandscheibenprothesen (Total Disc Replacement, TDR) gehören.

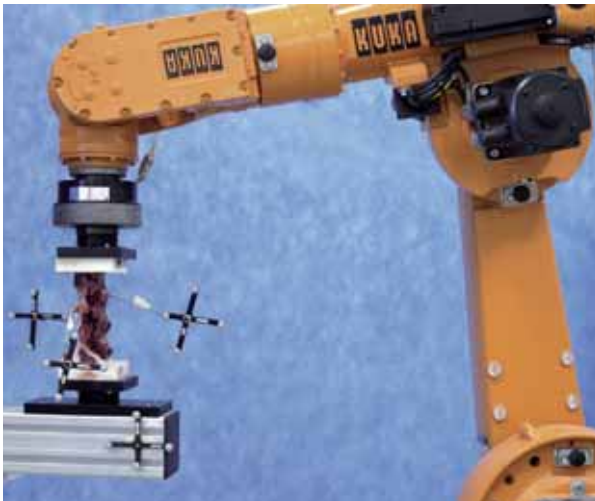


Abb. 1: Seitenansicht des Versuchsaufbaus: Eine im Roboter eingespannte Schafs-HWS, die pro Wirbelkörper mit optischen Markern zur Bestimmung der segmentalen ROM versehen ist.

Das Interesse für diese aktuelle Entwicklung ist immens hoch, und es kommen ständig neue Bandscheibenprothesen auf den Markt. Im Fokus der biomechanischen Untersuchungen steht die Evaluierung der charakteristischen Eigenschaften der Prothese selbst sowie der Unterschiede zwischen den verschiedenen Modellen. Ferner müssen die angrenzenden Bewegungssegmente genauestens untersucht werden. Bisher werden für solche in-vitro-Studien meist humane Präparate verwendet. Einschränkungen ergeben sich allerdings aufgrund der limitierten Verfügbarkeit und der Inhomogenität der Präparate (degenerative Veränderungen), was eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erschwert. Abhilfe können hier vergleichbare Tiermodelle schaffen.

Methodik

Im Labor für Biomechanik und Biomaterialien (LBB) der Orthopädischen Klinik der MHH werden die Eigenschaften verschiedener zervikaler Bandscheibenprothesen untersucht. Nach eingehenden Studien ist die Kadaver-Schafs-HWS als Modell für biomechanische Testungen insbesondere von Wirbelsäulenimplantaten validiert worden. Mithilfe eines sensorgeführten Industrieroboters (KUKA, GmbH, Augsburg, Germany [5]) können diese Präparate mehrsegmental (C2-C5) auf ihre Gesamtbeweglichkeit (Range of Motion, ROM) und auch auf die segmentale Bewegung mit einem optischen Messsystem (Polaris, Northern Digital Inc., Ontario, Kanada) getestet werden, wobei alle sechs Bewegungsrichtungen (Extension/Flexion, laterale Beugung links/rechts, axiale Rotation links/rechts) nacheinander bestimmt werden. Hierfür kommt eine spezielle Software zur Anwendung, die im Rahmen einer Projektarbeit im LBB entwickelt worden ist [6]. Der beschriebene Versuchsaufbau ist in Abb. 1 dargestellt.

Als Ausgangszustand werden die Prüfungen zunächst im intakten Zustand des Präparates vorgenommen. Anschließend wird das Segment C3/4 diskektomiert, mit einer Platte zur Simulation einer Fusion stabilisiert und erneut getestet (Abb. 2a). Zuletzt wird die Bandscheibenprothese in die Höhe

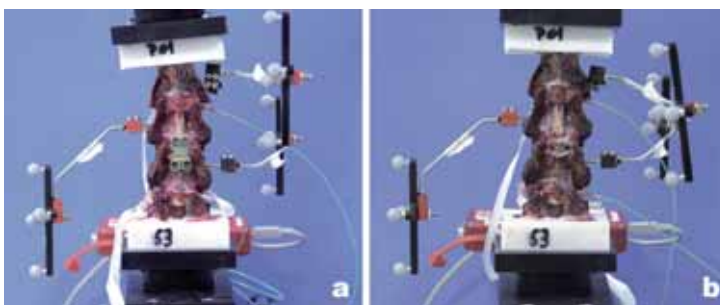


Abb. 2: a) Mit einer Platte stabilisiertes Segment C3/4; b) Implantierte Bandscheibenprothese C3/4.

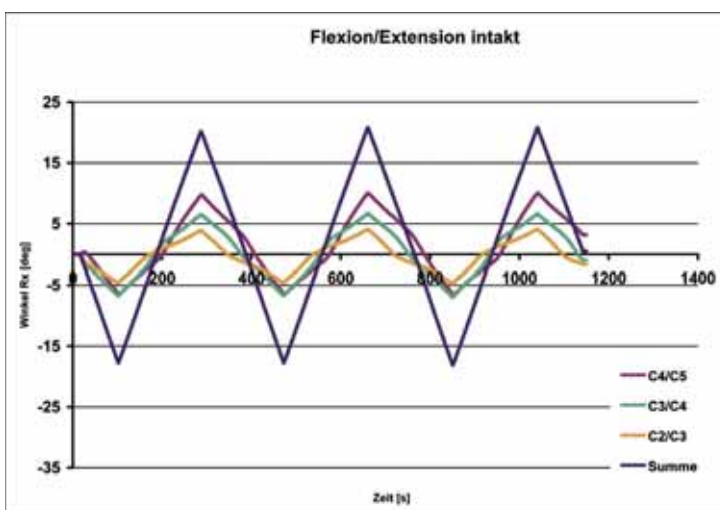


Abb. 3: ROM (Flexion/Extension) der Segmente C2-5 der Schafs-HWS im intakten Zustand.

Intaktes Präparat (Flexion)
 C4/C5 = 8,26°
 C3/C4 = 5,64°
 C2/C3 = 3,43°

 $\Sigma = 17,33^\circ$

C3/4 implantiert und wiederum dem Versuchszyklus unterzogen (Abb. 2b).

Ergebnisse

In den Abbildungen 3–5 sind die Ergebnisse der segmentalen Bewegungen in Abhängigkeit des jeweiligen getesteten Zustandes intakt, fusioniert und mit implantierter Bandscheibenprothese beispielhaft für die Flexion in Diagrammen dargestellt.

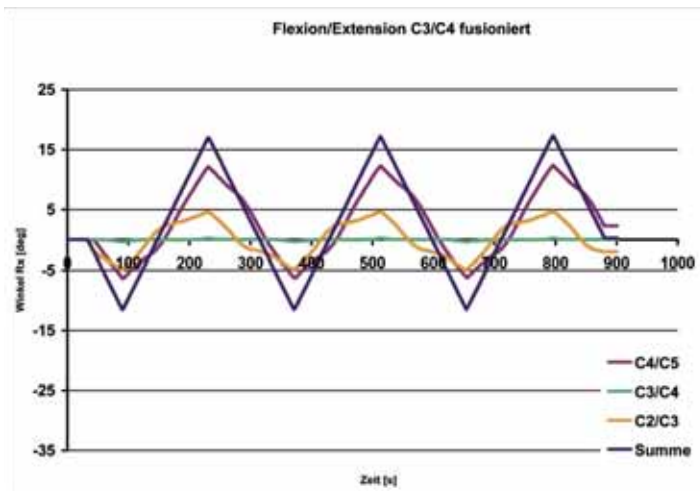


Abb. 4: ROM (Flexion/Extension) der Segmente C2-5 der Schafs-HWS mit simulierter Fusion C3/4.

Fusioniertes Präparat (Flexion)
 C4/C5 = 12,42° (+50 %)
 C3/C4 = 0,19° (-97 %)
 C2/C3 = 4,75° (+38 %)

$$\Sigma = 17,35^\circ$$

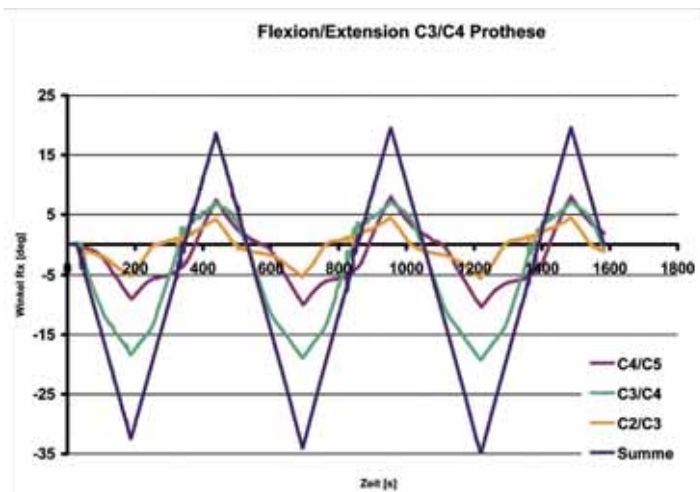


Abb. 5: ROM (Flexion/Extension) der Segmente C2-5 der Schafs-HWS mit Bandscheibenprothese C3/4.

Präparat Prothese (Flexion)
 C4/C5 = 7,03° (-15 %)
 C3/C4 = 6,68° (+18 %)
 C2/C3 = 3,66° (+7 %)

$$\Sigma = 17,36^\circ$$

Es zeigt sich dabei, dass die Gesamtbeweglichkeit in den drei Zuständen zwar jeweils annähernd gleich ist, die segmentale ROM sich in den zum fusionierten Segment angrenzenden Höhen allerdings prozentual deutlich erhöht. Nach der Implantation der Bandscheibenprothese werden wieder fast die Ausgangswerte erreicht, wobei das Segment mit TDR sogar eine erhöhte ROM im Vergleich zum intakten Zustand zeigt.

Diskussion und Ausblick

Anhand der gezeigten Ergebnisse lassen sich die initial vermuteten Hinweise auf eine verstärkte Bewegung und damit vermutlich auch eine erhöhte Belastung der an eine Fusion angrenzenden Bewegungssegmente bestätigen. Somit scheint das Konzept, dynamische Implantate als Bandscheibenersatz nach Diskektomie einzusetzen, die logische Konsequenz zu sein, da sich dadurch die ROM im Vergleich zum intakten Ausgangszustand wieder annähernd normalisiert. Das verwendete Tiermodell (Schafs-HWS) zeigt dabei eine sehr gute Reproduzierbarkeit der erfassten biomechanischen Parameter. Erstmals war es möglich, mit Hilfe des Roboters mehrsegmentale Bewegungen zu ermitteln. Trotzdem sollte man berücksichtigen, dass es sich bei dieser vorgestellten Untersuchung um ein rein biomechanisches Tiermodell gehandelt hat. Unberücksichtigt bleiben die beim Lebenden einwirkenden Muskelkräfte, die hier nicht simuliert worden sind. Diesbezüglich sind jedoch bereits Untersuchungen an der monosegmentalen Kalbs-LWS erfolgt [7]. Weitere Muskelsimulationsstudien zur Übertragung der Ergebnisse auf die humane Lenden- und Halswirbelsäule sind in Vorbereitung. Zudem bleibt die Vermutung bestehen, dass die erhöhte Beweglichkeit zu einer erhöhten Belastung führt. Um dies zu belegen und zu quantifizieren, wurde in den bestehenden Versuchsaufbau eine intradiskale Druckmessung in den angrenzenden Bandscheiben integriert.

Eine uneingeschränkte Übertragung der Ergebnisse auf in-vivo-Verhältnisse sollte nicht erfolgen, da auch dem natürlichen Verlauf beim Menschen Rechnung getragen werden muss (Degeneration). Für die klinische Praxis bedeutet dies eine sehr strenge Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (zugrundeliegende Pathologie, Patientenalter, Knochenqualität, degenerative Veränderungen) bei der Anwendung dynamischer Verfahren, um diese vielversprechende Entwicklung nicht zu überfordern. Klinische Studien mit einem ausreichend langen Nachuntersuchungszeitraum werden deshalb zu Recht gefordert, um die Wertigkeit im Vergleich zum Standardverfahren (Fusion) abschließend beurteilen zu können.

Veröffentlichungen

1. Daentzer D, Asamoto S, Böker D-K (2003): Cervical intercorporeal spondylodesis with a hydroxyapatite ceramic (hac)-titanium implant: Clinical and radiological results in 596 patients. Vortrag auf der 54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie in Saarbrücken, 25. – 28.5.2003.
2. Daentzer D, Böker D-K (2004): Operative stabilization of traumatic instabilities of the lower cervical spine. Experience with an angle instable anterior plate-screw system in 95 patients. *Unfallchirurg* 107:175–180.
3. Daentzer D, Asamoto S, Böker D-K (2005): HAC-titanium as an implant for interbody fusion in spinal canal stenosis of the cervical spine. Six-year clinical trial. *Orthopäde* 34:234–240.
4. Daentzer D, Asamoto S, Böker D-K (2007): Cervical interbody fusion with a hydroxyapatite ceramic (hac)-titanium cage – Clinical and radiological results in 596 patients with soft and hard disc prolapses. Vortrag auf dem 8th EFORT (European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology) Congress in Florence, Italien, 11.–15.5.2007.
5. Hurschler C, Pott L, Gossé F, Wirth CJ (2005): Sensor-guided robotic spine motion-segment biomechanical testing: validation against the pure moment apparatus. *Transactions of the 51st annual*

meeting of the ORS, Vol. 30, Washington DC.

6. Welke B, Hurschler C (2007): Entwicklung einer Software zur optischen Analyse der Kinematik von Wirbelsäulenbewegungssegmenten. Projektarbeit, Hannover.

7. Welke B, Richter B, Hurschler C, Glasmacher B, Besdo S (2008): Extrapolation eines biomechanischen Modells der humanen Lendenwirbelsäule mit simulierten Muskelkräften auf ein bovines monosegmentales Präparat. Diplomarbeit, Hannover.

■ Projektleitung: Daentzer, Dorothea (Dr. med.); Förderung: Aesculap Spine, Tuttlingen, Germany, DePuySpine, Kirkel-Limbach, Germany

Weitere Forschungsprojekte

Aseptische KTEP-Lockerung

■ Projektleitung: Ostermeier, Sven (PD Dr. med.); Förderung: Stiftung

Auswirkungen verschiedener Kapselraffungstechniken auf die Beweglichkeit und hintere Kapseldehnung des Schultergelenks im Vergleich

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Förderung: DFG

Automatisierte Freiformflächenbearbeitung und Prüfung verschleißarmer Keramikimplantate

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Institut für Fertigungstechnik und Werkzeugmaschinen (IFW), Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D4)

Beeinflussung der Knochenheilung durch steifigkeitsvariable Implantate auf Basis von Formgedächtnislegierungen

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Klinik für Unfallchirurgie (UCH), Medizinische Hochschule Hannover; Laser Zentrum Hannover e.V.; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D10)

Biomechanik bei unidirektionaler posteriorer Schulterinstabilität

■ Projektleitung: Wellmann, Mathias (Dr. med.); Förderung: HiLF

Biomechanische Charakterisierung von porösen Trägermaterialien für den Einsatz in einem Mechano-Bioreaktor

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Klinik für Unfallchirurgie (UCH) - MHH; Förderung: Klinik für Unfallchirurgie (UCH) MHH

Biomechanical investigation of pelvic osteotomies used for the correction of dysplasia of the hip in children and adolescents: an experimental and theoretical study

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Förderung: Stiftung

Biomechanical investigation of the Promos Reverse Shoulder Prosthesis

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Förderung: DGOOC

Biomechanische Testung von drei Rekonstruktionstechniken des posterolateralen Komplexes am Kniegelenk

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Klinik für Unfallchirurgie (UCH) - MHH; Förderung: Klinik für Unfallchirurgie (UCH) MHH

Biomechanische Untersuchung verschiedener Sehnennahttechniken des geschlagenen Spinnenseidenfadens gegen Prolene im Schweinesehnenkonstrukt

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie; Förderung: Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie MHH

Development of an in-vitro biocorrosion simulator of in-vivo corrosion processes of biomedical implants

■ Projektleitung: Witte Frank, Eliezer Amir; Förderung: Förderung im Rahmen des BMBF-Projektes „BIODISC“, Deutsch-Israelisches Projekt

Die Pfannennavigation mit dem OrthoPilot

■ Projektleitung: Lerch, Matthias (Dr. med.); Förderung: Orth. Kl.-intern

Effektivität konservative stationäre Behandlung bei Patienten mit Rückenschmerzen

■ Projektleitung: Daentzer, Dorothea (Dr. med.); Förderung: Orth. Kl.-intern

Entwicklung und präklinische Testung eines autologisierten Hämodialyseshunters

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG); Förderung: Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG) MHH

Etablierung des In-vivo-Fluoreszenz-Imaging-Systems „MAESTRO“ zum Nachweis von Keimbildung und Biofilmbildung auf Implantatoberflächen in-vitro und in-vivo

■ Projektleitung: Calließ, Tilman (Dr. med.); Förderung: Stiftung

Experimentelle Kniestudie – Depstedt

■ Projektleitung: Ostermeier, Sven (PD Dr. med.); Förderung: Krankenhaus Depstedt

Extrapolation eines biomechanischen Modells der humanen Lendenwirbelsäule mit simulierten Muskelkräften auf ein bovines monosegmentales Präparat

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Förderung: Orth. Kl.-intern

Femoroacetabuläres Impingement nach M. Perthes und Epiphyseolysis capititis femoris (Ecf)

■ Projektleitung: Thorey, Fritz (Dr. med.); Förderung: Orth. Kl.-intern

Funktionsangepasste Bearbeitung medizinischer Implantate

■ Projektleitung: Thorey Fritz (Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Fertigungstechnik und Werkzeugmaschinen (IFW), Leibniz Universität Hannover; Klinik für kleine Haustiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP R4)

Funktionalisierung von Implantatoberflächen

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Technische Chemie, Technische Universität Braunschweig; Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Institut für Werkstoffkunde, Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D7)

Herstellung, Bearbeitung und mechanische Prüfung von biomimetischen Keramiken

■ Projektleitung: Ostermeier, Sven (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Technische Chemie, Technische Universität Braunschweig; Institut für Anorganische Chemie (ACI), Leibniz Universität Hannover; Institut für Fertigungstechnik, PZH, Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D9)

Herstellung und tierexperimentelle Testung bioartifizieller Aortenklappenprothesen auf der Basis einer biologischen Klappenmatrix

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG); Förderung: Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG)

How does a humeral head-deformity after a proximal humeral fracture affect rotator cuff-function and -efficiency? A biomechanical study with human shoulder specimens

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Förderung: Friederikenstift

Iatrogene Mikrofrakturierungen der Hüftkopfspongiosa bei Implantation der zementfreien ESKA-Kopfkappe (Typ BS, Bionik System)

■ Projektleitung: Lerch, Matthias (Dr. med.); Förderung: Orth. Kl.-intern

In vitro gezüchtete Meniskustransplantate zur Arthroseprophylaxe

■ Projektleitung: von Lewinski, Gabriela (PD Dr. med.); Förderung: Stiftung/GOTS

In-vitro-Implantattestung von Schrauben in der Fußchirurgie

■ Projektleitung: Stukenborg-Colsman, Christina (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Dr. Arnold, Reha; Förderung: Industrie

In-vitro-Untersuchungen zur Stabilität von Single-Radius-Prothesen

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Klinische Ergebnisse nach Implantation eines Tantal-Implantates bei Hüftkopfnekrose

■ Projektleitung: von Lewinski, Gabriela (PD Dr. med.); Förderung: Orth. Kl.-intern

Klinische Ergebnisse nach Implantation eines zementfreien Oberflächenersatzes an der Hüfte

■ Projektleitung: von Lewinski, Gabriela (PD Dr. med.); Förderung: Orth. Kl.-intern

Klinische Nachuntersuchungsstudie nach Hüft-Totalendoprothesenversorgung beidseits

■ Projektleitung: von Lewinski, Gabriela (PD Dr. med.); Förderung: Orth. Kl.-intern

Klinische Nachuntersuchungsstudie nach Metha-Hüft-Prothese

■ Projektleitung: Thorey, Fritz (Dr. med.); Förderung: Orth. Kl.-intern

Klinische Nachuntersuchungsstudie nach SC-Schraubpfannenversorgung

■ Projektleitung: Thorey, Fritz (Dr. med.); Förderung: Orth. Kl.-intern

Klinische Nachuntersuchungsstudie: Robodoc-Antega TEP vs. manuelle Antega TEP

■ Projektleitung: Thorey, Fritz (Dr. med.); Förderung: Orth. Kl.-intern

KTEP-Navigation bei schwerer Deformität

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Europäische Multicenterstudie; Förderung: Industrie

KTEP-Rotation und Radiologie

■ Projektleitung: Ostermeier, Sven (PD Dr. med.); Förderung: Industrie

Magnesium-beschichtete Titanimplantate – Deutsch-Türkisches bilaterales Projekt

■ Projektleitung: Witte Frank, Kaya AliArslan; Förderung: Internationales Büro des BMBF

Magnesiumschwämme als bioresorbierbare Implantate

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Werkstoffkunde (IW), Leibniz Universität Hannover; Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Institut für Mechanik, Leibniz Universität Hannover; Klinik für kleine Haustiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP R2)

Minimalinvasiver versus Standardzugang in der Hüftendoprothetik: Ein Vergleich des postoperativen Verlaufes und Rehabilitationsprozesses

■ Projektleitung: Emmerich, Judith (Dr. med.); Förderung: Industrie, Stiftung

Numerische Simulation zum belastungsgerechten Design von Totalendoprothesen und Implantaten

■ Projektleitung: Stukenborg-Colsman, Christina (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Umformtechnik und Umformmaschinen, Leibniz Universität Hannover; Klinik für kleine Haustiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D6)

Optimierung der Knochenregeneration durch stabilitätsgesteuerte Implantatresorption unter Verwendung resorbierbarer Leichtmetalle

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für kleine Haustiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Institut für Mechanik, Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP R6)

Originalpublikationen

Becher C. Behandlungsmöglichkeiten beim lokalen Knorpelschaden. *Arthrose-Nachrichten* 2008;(6)9-10

Becher C. Arthrosetherapie heute – Therapie-möglichkeiten bei Arthrose des Großzehengrundgelenks (Hallux rigidus). *Arthrose-Nachrichten* 2008;(5)10-11

Becher C, Burger UL, Allenberg JR, Kaufmann GW, Thermann H. Delayed diagnosis of a pseudoaneurysm with recurrent hemarthrosis of the knee joint. *Knee Surg.Sports Traumatol.Arthrosc.* 2008;16(6):561-564

Becher C, Driessen A, Thermann H. Die Technik der Mikrofrakturierung zur operativen Therapie von Knorpelläsionen am Talus. *Orthopäde* 2008;37(3):196, 198-203

Becher C, Huber R, Thermann H, Paessler HH, Skrbensky G. Effects of a contoured articular prosthetic device on tibiofemoral peak contact pressure: a biomechanical study. *Knee Surg.Sports Traumatol.Arthrosc.* 2008;16(1):56-63

Becher C, Renke A, Heyse TJ, Schofer M, Tibesku CO, Fuchs-Winkelmann S. Patellofemorale Endoprothetik in Deutschland - eine Standortbestim-

mung und Überblick über die Literatur. *Z.Orthop. Unfall* 2008;146(6):773-781

Becher C, Springer J, Feil S, Cerulli G, Paessler HH. Intra-articular temperatures of the knee in sports - an in-vivo study of jogging and alpine skiing. *BMC Musculoskelet.Disord.* 2008;9:46

Behrens BA, Wirth CJ, Windhagen H, Nolte I, Meyer-Lindenberg A, Bougouchea A. Numerical investigations of stress shielding in total hip prostheses. *Proc.Inst.Mech.Eng.[H]* 2008;222(5):593-600

Bohnsack M, Halcour A, Klages P, Wilharm A, Ostermeier S, Rühmann O, Hurschler C. The influence of patellar bracing on patellar and knee load-distribution and kinematics: an experimental cadaver study. *Knee Surg.Sports Traumatol.Arthrosc.* 2008;16(2):135-141

Daentzer D. Operative management for atlantoaxial instability in case of bilateral high-riding vertebral artery. *Arch.Orthop.Trauma.Surg.* 2009;129(2):177-182

Daentzer D, Fischer J. Idiopathic spinal epidural lipomatosis of the lumbar spine - symptoms, diagnostics and therapy. *Orthop. Praxis* 2008;44:

- Daentzer D, Fischer J. Idiopathische spinale epidurale Lipomatose der LWS. *Orthop Nachr* 2008;(4)14
- Denkena B, Reichstein M, van der Meer M, Ostermeier S, Hurschler C. Wear analysis and finishing of bioceramic implant surfaces. *Stud.Health Technol. Inform.* 2008;133:75-82
- Fierz FC, Beckmann F, Huser M, Irsen SH, Leukers B, Witte F, Degistirici O, Andronache A, Thie M, Müller B. The morphology of anisotropic 3D-printed hydroxyapatite scaffolds. *Biomaterials* 2008;29(28):3799-3806
- Haasper C, Colditz M, Kirsch L, Budde S, Zeichen J, Hurschler C, Krettek C, Jagodzinski M. Tissue engineering eines osteochondralen Konstrukts in einem Bioreaktor. *Journal DGPM* 2008;20(38):48-51
- Haasper C, Colditz M, Kirsch L, Tschernig T, Viering J, Graubner G, Runtemund A, Zeichen J, Meller R, Glasmacher B, Windhagen H, Krettek C, Hurschler C, Jagodzinski M. A system for engineering an osteochondral construct in the shape of an articular surface: Preliminary results. *Ann.Anat.* 2008;190(4):351-359
- Hackenbroich Ch, Wagner S, Windhagen H, Meyer-Lindenberg A. Continual measurement of intramedullary blood perfusion with laser Doppler flowmetry in intact and osteotomized tibiae of rabbits. *Lab.Anim.* 2008;42(3):305-319
- Hankemeier S, Hurschler C, Zeichen J, van Griensven M, Miller B, Meller R, Ezechieli M, Krettek C, Jagodzinski M. Bone Marrow Stromal Cells in a Liquid Fibrin Matrix Improve the Healing Process of Patellar Tendon Window Defects. *Tissue Eng.Part A.* 2008;DOI: 10.1089/ten.tea.2008.0046
- Hell AK, Becker JC, Rühmann O, von Lewinski G, Lazovic D. Inter- und intraindividuelle Messabweichungen in der Säuglingshüftsonografie nach Graf. *Z.Orthop.Unfall* 2008;146(5):624-629
- Helms G, Rittmann P, Wefstaedt P, Windhagen H, Pressel T, Behrens BA, Nolte I. Ermittlung der Viskosität von Synovialflüssigkeiten aus dem caninen Ellenbogen- und Hüftgelenk sowie dem humanen Kniegelenk. *Berl.Münch.Tierärztl.Wochenschr.* 2008;121(9-10):374-380
- Hurschler C, Seehaus F, Emmerich J, Kaptein BL, Windhagen H. Accuracy of model-based RSA contour reduction in a typical clinical application. *Clin. Orthop.Relat.Res.* 2008;466(8):1978-1986
- Hurschler C, Seehaus F, Emmerich J, Kaptein BL, Windhagen H. Comparison of the Model-Based and Marker-Based Roentgen Stereophotogrammetry Methods in a Typical Clinical Setting. *J.Arthroplasty* 2008;DOI: 10.1016/j.arth.2008.02.004
- Jäger M, Urselmann F, Witte F, Zanger K, Li X, Ayers DC, Krauspe R. Osteoblast differentiation onto different biomaterials with an endoprosthetic surface topography in vitro. *J.Biomed.Mater.Res. A.* 2008;86(1):61-75
- Kendoff D, Board TN, Citak M, Gardner MJ, Hankemeier S, Ostermeier S, Krettek C, Hüfner T. Navigated lower limb axis measurements: Influence of mechanical weight-bearing simulation. *J.Orthop. Res.* 2008;26(4):553-561
- Lerch M, von Lewinski G, Windhagen H, Thorey F. Revision of total hip arthroplasty: clinical outcome of extended trochanteric osteotomy and intraoperative femoral fracture. *Technol.Health Care* 2008;16(4):293-300
- McKee J, Becher C. MACT shows promise in repairing osteochondral defects of the talus. *AAOS now* 2008;2(5):

- Meller R, Brandes G, Drögemüller C, Fritz F, Schiborra F, Fehr M, Hankemeier S, Krettek C, Hurschler C. Graft remodeling during growth following anterior cruciate ligament reconstruction in skeletally immature sheep. *Arch.Orthop.Trauma.Surg.* 2008;DOI: 10.1007/s00402-008-0784-6
- Meller R, Willbold E, Hesse E, Dreyman B, Fehr M, Haasper C, Hurschler C, Krettek C, Witte F. Histologic and biomechanical analysis of anterior cruciate ligament graft to bone healing in skeletally immature sheep. *Arthroscopy* 2008;24(11):1221-1231
- Ostermeier S, Friesecke C, Fricke S, Hurschler C, Stukenborg-Colsman C. Quadriceps force during knee extension after non-hinged and hinged TKA: an in vitro study. *Acta Orthop.* 2008;79(1):34-38
- Pressel T, Max S, Pfeifer R, Ostermeier S, Windhagen H, Hurschler C. A rapid prototyping model for biomechanical evaluation of pelvic osteotomies. *Biomed.Tech.(Berl)* 2008;53(2):65-69
- Rühmann O, Kohn D, Bohnsack M. Modifizierte Technik der Verpflanzung des Musculus trapezius zur Funktionsverbesserung bei Armplexusschaden. *Oper.Orthop.Traumatol.* 2008;20(1):25-37
- Rühmann O, Lipka W, Bohnsack M. Aussenrotationsosteotomie des Humerus zur Behandlung des lähmungsbedingten Aussenrotationsdefizits der Schulter. *Oper.Orthop.Traumatol.* 2008;20(2):145-156
- Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, Haspl M, Bohnsack M, Fortems Y, Vandekerckhove B, Almqvist KF, Claes T, Handelberg F, Lagae K, van der Bauwhede J, Vandenuecker H, Yang KG, Jelic M, Verdonk R, Veulemans N, Bellemans J, Luyten FP. Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture. *Am.J.Sports Med.* 2008;36(2):235-246
- Schulte TL, Hurschler C, Haversath M, Liljenqvist U, Bullmann V, Filler TJ, Osada N, Fallenberg EM, Hackenberg L. The effect of dynamic, semi-rigid implants on the range of motion of lumbar motion segments after decompression. *Eur.Spine J.* 2008;17(8):1057-1065
- Skwara A, Tibesku CO, Ostermeier S, Stukenborg-Colsman C, Fuchs-Winkelmann S. Differences in patellofemoral contact stresses between mobile-bearing and fixed-bearing total knee arthroplasties: a dynamic in vitro measurement. *Arch.Orthop.Trauma.Surg.* 2008;DOI: 10.1007/s00402-008-0757-9
- Stukenborg-Colsman C, Wirth CJ. Patellofemorale Schmerzen : Beckengürtel und untere Extremität. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date* 2008;3(4):277-288
- Thermann H, Driessen A, Becher C. Die autologe Knorpelzelltransplantation zur Behandlung von Knorpelläsionen am Talus. *Orthopäde* 2008;37(3):232-239
- Thorey F, Bruenger J, Windhagen H, Witte F. Muscle response to leg lengthening during distraction osteogenesis. *J.Orthop.Res.* 2008;10.1002/jor.20784
- Thorey F, Lerch M, Kiel H, von Lewinski G, Stukenborg-Colsman C, Windhagen H. Revision total hip arthroplasty with an uncemented primary stem in 79 patients. *Arch.Orthop.Trauma.Surg.* 2008;128(7):673-678
- Thorey F, Reck F, Windhagen H, von Lewinski G. Influence of bone density on total hip resurfacing arthroplasty in patients with osteonecrosis of the femoral head - a radiological analysis. *Technol. Health Care* 2008;16(3):151-158

- Thorey F, Richter A, Besdo S, Hackenbroich C, Meyer-Lindenberg A, Hurschler C, Windhagen H. A new bending stiffness measurement device to monitor the influence of different intramedullar implants during healing period. *Technol.Health Care* 2008;16(2):129-140
- Thorey F, Stukenborg-Colsman C, Windhagen H, Wirth CJ. The effect of tourniquet release timing on perioperative blood loss in simultaneous bilateral cemented total knee arthroplasty: a prospective randomized study. *Technol.Health Care* 2008;16(2):85-92
- Voigt C, Hurschler C, Althainz J, Vosshenrich R, Lill H. Die additive Zuggurtung der Rotatorenmanschette bei der winkelstabilen Plattenosteosynthese am proximalen Humerus: eine biomechanische Studie am humanen Schulterpräparat. *Unfallchirurg* 2008;111(7):514-522
- Voigt Christine, Hurschler Christof, Rech Louise, Althainz Jonas, Lill Helmut. Die Bedeutung der additiven Fadenzuggurtung der Rotatorenmanschette bei der winkelstabilen Plattenosteosynthese am proximalen Humerus. *Obere Extremität* 2008;3(2):69-75
- von Lewinski G, Kohn D, Wirth CJ, Lazovic D. The influence of nonanatomical insertion and incongruence of meniscal transplants on the articular cartilage in an ovine model. *Am.J.Sports Med.* 2008;36(5):841-850
- von Lewinski G, Milachowski KA. Aktuelle Aspekte der Meniskustransplantation. *Propraxis* 2008;5:131-133
- Waizy H, Emmerich J, Windhagen H, Stukenborg-Colsman C. Ergebnisse einer Umfrage über die Anwendung der Blutleere und Blutsperre unter den Mitgliedern der DAF (Deutsche Assoziation für Fuß- und Sprunggelenk e.V) und Vergleich der Ergebnisse mit der aktuellen Literatur. *Fuß & Sprunggelenk* 2008;6(4):222-231
- Waizy H, Windhagen H. Ein Hinweis auf neue Trainingsmethoden: eine längere Fußpronationszeit reduziert das Risiko von Überlastungsschäden. *Sportverletz.Sportschaden* 2008;22:78-79
- Waizy H, Jäger M, Abbara-Czardybon M, Schmidt TG, Frank D. Surgical treatment of AVN of the fibular (lateral) sesamoid. *Foot Ankle Int.* 2008;29(2):231-236
- Wellmann M, Lodde I, Schanz S, Zantop T, Raschke MJ, Petersen W. Biomechanical evaluation of an augmented coracoacromial ligament transfer for acromioclavicular joint instability. *Arthroscopy* 2008;24(12):1395-1401
- Wellmann M, Petersen W, Zantop T, Schanz S, Raschke MJ, Hurschler C. Effect of coracoacromial ligament resection on glenohumeral stability under active muscle loading in an in vitro model. *Arthroscopy* 2008;24(11):1258-1264
- Witte F, Abeln I, Switzer E, Kaese V, Meyer-Lindenberg A, Windhagen H. Evaluation of the skin sensitizing potential of biodegradable magnesium alloys. *J.Biomed.Mater.Res.A.* 2008;86(4):1041-1047
- Witte F, Calliess T, Windhagen H. Degradable synthetische Implantatmaterialien: klinische Applikationen und immunologische Aspekte. *Orthopäde* 2008;37(2):125-130
- Witte F, Fischer J, Beckmann F, Störmer M, Hort N. Three-dimensional microstructural analysis of Mg–Al–Zn alloys by synchrotron-radiation-based microtomography. *Scripta Materialia* 2008;58(6):453-456

Zantop T, Wellmann M, Fu FH, Petersen W. Tunnel positioning of anteromedial and posterolateral bundles in anatomic anterior cruciate ligament reconstruction: anatomic and radiographic findings. *Am.J.Sports Med.* 2008;36(1):65-72

Zeng R, Dietzel W, Witte F, Hort N, Blawert C. Progress and Challenge for Magnesium Alloys as Biomaterials. *Adv. Eng. Mater.* 2008;10(8): B3-B14

Übersichtsarbeiten

von Lewinski G. Allogene Meniskustransplantation. *Orthopäde* 2008;37(8):743-748

Buchbeiträge, Monografien

Agneskirchner JD, Wrann CD, Freiling D, Hurschler C, Lobenhofer P. Biomechanical testing of different plates. In: Lobenhoffer P. [Hrsg.]: *Osteotomies around the knee: indications, planning, surgical techniques using plate fixators*. Thieme, 2008.-S.71-86

Abstracts

2008 wurden 68 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Ostermeier, Sven (PD Dr.): Retropatellare Druck-, Bewegungs- und Bandspannungsanalyse nach Rekonstruktion des medialen patellofemorales Ligaments.

Promotionen

Flörkemeier, Thilo (Dr. med.): Multiaxiale Steifigkeitserfassung von Kallusgewebe zur Identifikation von Vorhersageparametern der Knochenfestigkeit.

Kellner, Sarah (Dipl.-Ing.); P: Charakterisierung der Materialeigenschaften von natürlichem Perl-

mutt speziell für die Entwicklung von Knieendoprothesen.

Matthias Lerch (Dr. med.): Intraoperative Femurfrakturen bei der Implantation des zementfreien BiCONTACT(r)-Schaftes: eine Matched-Pair-Analyse von 84 Patienten.

Tilman Calließ (Dr. med.): Tissue Engineered Myocardial Patch – Etablierung dezellularisierter biologischer Matrices für das myokardiale Tissue Engineering im Großtiermodell mit Entwicklung eines Mechano-Bioreaktorsystems zur physiologischen Stimulation der Zellkultur.

Neddermann, Alexandra (Dr. med. vet.): Das Phänomen der Bohrkanalerweiterung nach Ersatz des vorderen Kreuzbandes bei wachsenden Schafen: Eine interdisziplinäre Studie im Schafmodell.

Janning, Carla (Dr. med. vet: Auswirkungen eines Magnesiumkorrosionsproduktes (Mg(OH)₂) aus degradierbaren Magnesiumimplantaten auf den umliegenden, spongiösen Knochen im Kaninchenmodell

Thorey, Fritz (Dr. med.): Hospitationsstipendium der "Young Lions" der Aesculap Academie

Diplome

Welke, Bastian (Dipl.-Ing.): Extrapolation eines biomechanischen Modells der humanen Lendenwirbelsäule mit simulierten Muskelkräften auf ein bovines monosegmentales Präparat.

Stipendien

Ostermeier, Sven (PD Dr. med.): Reisestipendium der „Association for orthopaedic research“ (AFOR), Forschungsstipendium in der Bonutti Clinic, Effingham, USA.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.): Gutachter von Journal of Orthopaedic Research, Clinical Orthopaedics and Related Research CORR, Biomaterials. Wissenschaftliches Beiratsmitglied von Der Orthopäde. Editorial Board Mitglied von Der Orthopäde, Opinion, Zeitschrift für Orthopädie und Traumatologie. Gutachter bei der Stipendiumvergabe des Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF). Vizepräsident der Sektion Grundlagenforschung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC). Stv. Vorsitzender des Regionalen Kooperativen Rheumazentrums Hannover.

Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.): Gutachter von Journal of Biomechanics, Clinical Orthopaedics and Related Research (CORR), Annals of Biomedical Engineering, Clinical Biomechanics, BMC Musculoskeletal Disorders, Journal of Rheology, Journal of Orthopaedic Research. Stellvertretender Sprecher: Cluster-Gang-Bewegungsanalyse des Forschungsnetzwerkes Muskuloskelettale Biomechanik (MSB-NET) – Sektion Grundlagenforschung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC).

Stukenborg-Colsman, Christina (Prof. Dr. med.): Gutachter von Operative Orthopädie und Traumatologie, Knee Surgery and Sports Traumatology.

Witte, Frank (Dr. med.): Gutachter von Biomaterials, Journal Biomedical Materials Research, Acta Biomaterialia, Journal of Materials Science: Materials in Medicine, Advanced Biomaterials, Journal of Orthopaedic Research, Journal of Materials Research, Materials Letters, Journal of Alloys and Compounds, Applied Surface Science, Advanced Engineering Materials. Mitglied des Research Committee der International Bone Research Association (IBRA). Vorstandsmitglied der European

Young Society for Biomaterials (ESB). Global Site Coordinator des NSF-Engineering Research Center for Revolutionizing Metallic Biomaterials. Adjunct Professor for Bioengineering, North Carolina A&T State University, Greensboro, NC, USA.

von Lewinski, Gabriela (PD Dr. med.): Gutachter von American Journal Sports Medicine, Knee Surgery Sport Traumatology Arthroscopy (KSS-TA), Clinical Orthopaedics and Related Research (CORR), Journal of Biomechanics.

Ostermeier, Sven (PD Dr. med.): Gutachter von Journal of Biomechanics, Arthroscopy, Clinical Orthopaedics and Related Research, Medical Science Monitor, BMC Musculoskeletal Disorders, Knee Surgery and Sports Traumatology. Editorial Board Mitglied von The Open Orthopaedics Journal.

Thorey, Fritz (Dr. med.): Gutachter von Journal of Orthopaedic Research. Editorial Board Mitglied von Clinical Medicine: Case Reports – Bereich "Arthritis & Musculoskeletal Disorders" (Libertas Academica Press), Medical Equipment Insights (Libertas Academica Press).

Becher, Christoph (Dr. med.): Gutachter von Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy, Journal of Biomechanics, Journal of Medical Case Reports, Current Orthopaedics.

Seehaus, Frank (Dipl.-Sportwiss.): Koordinator: Cluster-Gang-Bewegungsanalyse des Forschungsnetzwerkes Muskuloskelettale Biomechanik (MSB-NET) – Sektion Grundlagenforschung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC).

Klinik für Unfallchirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Christian Krettek, FRACS

Tel.: 0511 / 532-2050 • E-Mail: krettek.christian@mh-hannover.de • www.mhh-unfallchirurgie.de

Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Unfallchirurgischen Klinik ist durch die Schwerpunkte Computer-assistierte Chirurgie mit Robotik, Tissue Engineering (TE), Polytrauma- Schock und Sepsisforschung, Biomechanische Schwerpunktforschung sowie Forschung an speziellen Fragestellungen der operativen Versorgung im Bereich Sporttraumatologie, Wirbelsäulenchirurgie, Becken- und Oberschenkelverletzungen, Tumorchirurgie und Rheuma- und Handchirurgie gekennzeichnet. Die Arbeitsgruppe Computer-assistierte Chirurgie und Robotik implementiert Verfahren zur verbesserten intraoperativen Bildgebung mit navigations- und robotikgestützten Verfahren in den chirurgischen Alltag und beschäftigt sich mit robotergesteuerten Frakturpositionen und erhöht damit die Präzision des Eingriffes. Standardeingriffe wie Operationen an der Wirbelsäule und am Becken, Osteotomien mit Achskorrekturen und Frakturversorgung langer Röhrenknochen und die Endoprothetik des Kniegelenkes werden routinemäßig navigiert durchgeführt. Die zurzeit tätigen Arbeitsgruppen des Tissue Engineering beschäftigen sich mit dem Einsatz mesenchymaler Stammzellen zur Generierung von Matrices, die in der Überbrückung knöcherner Defekte und zur Rekonstruktion von Bändern und Sehnen herangezogen werden sollen. Die optimierten Konstrukte werden in vivo im Klein- und Großtiermodell getestet und 2007 bereits erstmalig beim Menschen für die Rekonstruktion der Femurkondylen verwendet. Die Polytrauma-, Schock- und Sepsisforschung evaluiert klinisch die Relevanz unterschiedlicher Parameter des Immunsystems und der genetischen Prädisposition für systemische Komplikationen nach Polytrauma und hämorrhagischem Schock. Zudem werden in etablierten Tiermodellen von Sepsis, hämorrhagischem Schock und Polytrauma Grundlagen der Pathophysiologie und der Bedeutung solch klinisch zu evaluierenden Faktoren des angeborenen Immunsystems erforscht. Ebenso werden Therapiestrategien erarbeitet und überprüft. Die Arbeitsgruppen Biomechanik, Sporttraumatologie, Wirbelsäulenverletzungen, Becken und Hüftverletzungen, Knochentumoren, und Rheuma- und Handchirurgie sowie Fußchirurgie widmen sich spezifischen klinischen und experimentellen Fragestellungen der operativen Versorgung von Verletzungen in den jeweiligen Teilgebieten der orthopädischen Unfallchirurgie. Die Unfallchirurgische Klinik hat national wie international eine führende Stellung eingenommen in vielen hier angeführten Forschungsprojekten und weist somit ein Spektrum auf, was den gesamten Forschungsbereich der Unfallchirurgie incl. begleitender Forschungsgebiete wie Schock und Sepsis abdeckt.

Forschungsprojekte

Knochenregeneration

An der Klinik für Unfallchirurgie besteht seit 2002 ein Forschungsschwerpunkt Knochenregeneration. Dieser wurde zunächst durch eine Leistungsinterne Förderung (HilF), danach im Verbund mit den Kliniken für Allgemein- und Viszeralchirurgie (Prof. Winkler, Direktor: Prof. Klempnauer) und Urologie (PD Dr. Schultheiss, Prof. Jonas) im Rahmen eines HilF-2 Antrags gefördert. Im Anschluß wurde der ursprünglich auf Knochenregeneration abgefasste AO-Antrag für die Regeneration von Knochen-Knorpelkonstrukten bewilligt. Mehrere Publikationen zur in vitro Erzeugung osteogener Träger folgten. 2006 erfolgte ein Behandlungsversuch zur Knochenregeneration einer 60-jährigen Patientin mit einem 75mm langen Segmentdefekt der distalen Tibia. Hier kamen die im Labor untersuchten Zellbesiedelungsmethoden mit autologen Beckenkammzellen (bone marrow stromal cells, BMSC) zum Einsatz. Es kam zur knöchernen Defektüberbrückung nach 3 Monaten. Derzeit folgt neben weiteren Behandlungsversuchen die Analyse der angiogenetischen Wirkung der osteogenen Konstrukte im Schafstiermodell. Hierzu wurde ein AO-Antrag gemeinsam mit der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie (Dr. Dr. Kokemüller, Dr. Nitsch, Prof. Dr. Gellrich) bewilligt.

Mitglieder der Arbeitsgruppe: Dr. C. Haasper, G. Jensen, H. Griesemann, R. Meister, PD Dr. S. Hanckemeier, PD Dr. M. Jagodzinski, Prof. Dr. C. Krettek, FRACS

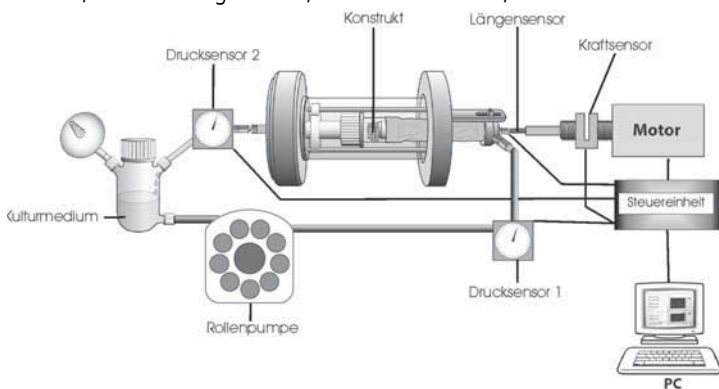


Abb.1 : Schemazeichnung eines Bioreaktorsystems zur Stimulierung osteogener Konstrukte: Die zellbesiedelten Spongiascheiben können durch die Steuerung von Perfusionsrate, Perfusionsdruck und mechanische Kompression stimuliert werden.

Kooperationspartner:

Dr. Dr. Horst Kokemüller, Dr. Axel Nitsch, Prof. Dr. Martin Rücker, Prof. Dr. Nils Gellrich (Klinik für Zahn-, Mund-, Kieferchirurgie): Tierversuch zur Evaluierung der Angiogenese osteogener Konstrukte in einem Latissimus-Dorsi Defekt am Schaf

Prof. Dr. B. Glasmacher, Soenke Wienecke (Institut für Mehrphasenprozesse der Leibniz-Universität Hannover): Untersuchung der Stimulation poröser Biomaterialien in einem Perfusions-Mechanoreaktor

Eric Hesse, M. D., PhD (Harvard Medical School, Department of Medicine, Boston, USA): Transkriptionelle Untersuchungen der Differenzierung humaner stromaler Knochenmarkszellen nach Stimulation in Mechanoreaktoren

Dr. Ing. Christof Hurschler (Labor für Biomechanik und Biomaterialien der Orthopädischen Klinik der MHH): Biomechanische Untersuchung osteogener Konstrukte nach Stimulation in einem Perfusions-Mechanoreaktor

Publikationen:

Hankemeier S, Hurschler C, Zeichen J, van Griensven M, Miller B, Meller R, Ezechieli M, Krettek C, Jagodzinski M (2008) Bone Marrow Stromal Cells in a Liquid Fibrin Matrix Improve the Healing Process of Patellar Tendon Window Defects. *Tissue Eng*, EPUB (4,40)

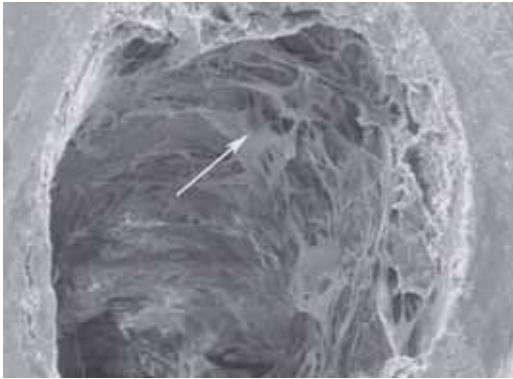


Abb. 2: Rasterelektronenmikroskopisches Bild einer offenporigen Matrix aus boviner Spongiosa (Tutobone®, Tutogen Medical GmbH) nach der Besiedelung mit stromalen Knochenmarkszellen (BMSC). Die Zellen (Pfeil) können an der Porenwand adhären und proliferieren.



Abb. 3: Behandlung eines 75mm Knochensegmentdefektes mit in-vitro Besiedelten und kultivierten Spongiosascheiben. Die Scheiben wurden mit einer Bohrung versehen und an einem Tittannagel (Expert Tibia Nail®, Fa. Synthes) aufgereiht.

Haasper C, Drescher M, Hesse E, Krettek C, Zeichen J, Jagodzinski M (2008) Osteogene Differenzierung humaner stromaler Knochenmarkszellen (hBMSC) durch zyklische longitudinale mechanische Dehnung und Dexamethason. *Z Orthop Unfall* 146(5): 636-43 (0,66)

Jagodzinski M, Breitbart A, Wehmeier M, Hesse E, Haasper C, Krettek C, Zeichen J, Hankemeier S (2008) Influence of Perfusion and Cyclic Compression on Proliferation and Differentiation of Bone Marrow Stromal Cells in 3-Dimensional Culture. *J Biomech*, 41(9):1885-91 (2,54)

Haasper C, Breitbart A, Hankemeier S, Wehmeier M, Hesse E, Citak M, Krettek C, Zeichen J, Jagodzinski M (2008) Influence of fibrin glue on proliferation and differentiation of human bone marrow stromal cells seeded on a biologic 3-dimensional matrix. *Technol Health Care* 16(2):93-101

Haasper C, Colditz M, Kirsch L, Tschernig T, Viering J, Graubner G, Runtemund A, Zeichen J, Meller R, Glasmacher B, Windhagen H, Krettek C, Hurschler C, Jagodzinski M (2008) A system for engineering an osteochondral construct in the shape of an articular surface: Preliminary results. *Ann Anat*, 190(4):351-9 (0,427)

Haasper C, Drescher M, Krettek C, Zeichen J, Jagodzinski M (2008) Osteogene Differenzierung von humanen stromalen Zellen aus dem Knochenmark (hBMSC) unter dem Einfluss von zyklischem mechanischem Dehnungsstress und Dexamethason. *Z Ortho Unfall*, 146(5):636-43

Haasper C, Jagodzinski M, Drescher M, Wehmeier M, Meller R, Hesse E (2008) Cyclic strain induces FosB and initiates osteogenic differentiation of mesenchymal cells. *Exp Toxicol Pathol* 59(6):355-63 (0,782)

Reviews:

Haasper C, Zeichen J, Meister R, Krettek C, Jagodzinski M (2008) Tissue engineering of osteochondral constructs in vitro using bioreactors. *Injury* 39 Suppl 1:66-76 (1,067)

Jagodzinski M, Krettek C (2007) Effect of mechanical stability on fracture healing - an update. *Injury*. 38 Suppl 1:3-10 (1,067)

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (PD Dr. med.); Förderung: MHH, Industrie, AO Foundation

Weitere Forschungsprojekte

IL-6 knockout und CLP-induzierte Sepsis: Einfluß von DHEA auf Lymphozytensubpopulationen

■ Projektleitung: Zeckey, Christian (Dr. med.); Hildebrand, Frank (PD Dr. med.)

Polymorphismusanalyse v. Patienten nach Femur- oder Tibiapseudarthrose, Quality of life Pseudarthrose

■ Projektleitung: Zeckey, Christian (Dr. med.); Hildebrand, Frank (PD Dr. med.)

Einfluß von MALP-2 auf die Zytokinliberation im Rahmen der induzierten Sepsis im Mausmodell

■ Projektleitung: Zeckey, Christian (Dr. med.); Barkhausen, Tanja (Dr.)

Das alkoholisierte Polytrauma-eine Outcomeanalyse

■ Projektleitung: Zeckey, Christian (Dr. med.); Frink, Michael (PD Dr. med.)

Proliferation und Differenzierung humaner stromaler Knochenmarks-Stammzellen (hBMSC) und Stimulation der Angiogenese unter Einfluß von Makrophagen-aktivierendem Lipopeptid 2 (MALP-2)

■ Projektleitung: Petri, Maximilian (Dr. med.), Haasper, Carl (Dr. med.); Kooperationspartner: Tschernig, Thomas (Prof. Dr. med) Anatomie

In-vitro-Analyse der Effekte verschiedener antifibrotischer Substanzen bei Arthrofibrose

■ Projektleitung: Petri, Maximilian (Dr. med.), Jagodzinski, Michael (PD Dr. med)

Wlan-basiertes Patiententracking zur Optimierung von Arbeitsabläufen in der Unfallchirurgie

■ Projektleitung: Stübig, Timo (Dr. med.); Hüfner, Tobias (Prof. Dr. med.)

Kostenanalyse verschiedener Versorgungsstrategien bei Patienten mit Femurfrakturen

■ Projektleitung: Stübig, Timo (Dr. med.), Hildebrand, Frank (PD Dr. med.)

Rippenfraktur bei Fahrzeuginsassen mit Frontalkollision

■ Projektleitung: Stübig, Timo (Dr. med.), Hüfner, Tobias (Prof. Dr. med.)

Rotational alignment in total knee arthroplasty: Inter- and intraobserver reliability of Whiteside's line compared to the transepicondylar axis

■ Projektleitung: Vanin, Nicolas (Dr. med.), Hankemeier, Stefan (PD Dr. med.)

Genauigkeit der präoperativen Planung bikondylärer Knieendoprothesen mit Hilfe spezieller Planungsprogramme

■ Projektleitung: Vanin, Nicolas (Dr. med.), Hankemeier, Stefan (PD Dr. med.)

AGROP-KNIEPROTHESENSTUDIE - Prospektive Multicenterstudie zur Erfassung der Ausrichtung der Prothesen-komponenten nach navigiert implantierten Kniegelenksprothesen

■ Projektleitung: Vanin, Nicolas (Dr. med.), Hankemeier, Stefan (PD Dr. med.)

Beeinflussung der Knochenheilung durch Implantate mit variabler Steifigkeit auf Basis von Formgedächtnislegierungen

■ Projektleitung: Gössling, Thomas (PD Dr. med.), Kooperationspartner: Hurschler Orthopädie

Gamma-delta T-Zellen im murinen Traumamodell

■ Projektleitung: Haas, Philipp, Frink, Michael (PD Dr. med.)

Semiautomatisierte robotische Reposition von Femurschaftfrakturen, eine Kadaverstudie

■ Projektleitung: Oszwald, Markus (Dr. med.), Gössling, Thomas (PD Dr. med.), Hüfner, Tobias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Robotik und Prozeßinformatik, TU Braunschweig; Förderung: DFG

Vollautomatische robotische Femurreposition, eine in-vitro Studie mit exponierten Knochen

■ Projektleitung: Oszwald, Markus (Dr. med.), Gösling, Thomas (PD Dr. med.), Hüfner, Tobias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Westphal R, Institut für Robotik und Prozeßinformatik, TU Braunschweig; Förderung: DFG

Realitätsnahe Evaluation der robotischen Femurschaftreposition – eine Pre-Introduction-Studie mit Frischpräparaten

■ Projektleitung: Oszwald, Markus (Dr. med.), Gösling, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Westphal R, Institut für Robotik und Prozeßinformatik, TU Braunschweig; Prof. Tröger, Institut für Rechtsmedizin MHH; Förderung: DFG

Robotische Reposition von proximalen Femurfrakturen, eine in-vitro Studie mit exponierten Knochen

■ Projektleitung: Oszwald, Markus (Dr. med.), Gösling, Thomas (PD Dr. med.), Hüfner, Tobias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Westphal R, Institut für Robotik und Prozeßinformatik, TU Braunschweig; Förderung: DFG

Robotergeführtes proximales Eröffnen des Marksraumes und distales Verriegeln in der intramedullären Marknagelung

■ Projektleitung: Oszwald, Markus (Dr. med.), Gösling, Thomas (PD Dr. med.), Hüfner, Tobias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Westphal R, Institut für Robotik und Prozeßinformatik, TU Braunschweig; Förderung: DFG

Atraumatische robotische Reposition von Femurschaftfrakturen, Vergleichsstudie zur invasiven Methode

■ Projektleitung: Oszwald, Markus (Dr. med.), Gösling, Thomas (PD Dr. med.), Hüfner, Tobias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Westphal R, Institut für Robotik und Prozeßinformatik, TU Braunschweig; Förderung: DFG

Etablierung eines Rattenmodells zur Analyse von systemische und lokalen Reaktionen nach Femurrepositionen

■ Projektleitung: Oszwald, Markus (Dr. med.), Gösling, Thomas (PD Dr. med.), Hüfner, Tobias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Westphal R, Institut für Robotik und Prozeßinformatik, TU Braunschweig; Förderung: DFG

Studie zur Repositionsgenauigkeit mit unterschiedlichen Oberflächenvisualisierungen

■ Projektleitung: Oszwald, Markus (Dr. med.), Gösling, Thomas (PD Dr. med.), Hüfner, Tobias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Westphal R, Institut für Robotik und Prozeßinformatik, TU Braunschweig; Förderung: DFG

Entwicklung einer neuen Methode zur Versorgung von periprothetischen Frakturen des proximalen Femurs – Die Implantatbohrmaschine

■ Projektleitung: Oszwald, Markus (Dr. med.), Gössling, Thomas (PD Dr. med.), Hüfner, Tobias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Westphal R, Institut für Robotik und Prozessinformatik, TU Braunschweig; Förderung: DFG

Biomechanischer Vergleich von 2 Rekonstruktionstechniken des posterolateralen Komplexes (PLC) am Kniegelenk mit Autograft in Pressfit-Technik

■ Projektleitung: Panzica, Martin; Jagodzinski, Michael (PD Dr. med.)

Intraoperative Beinachsenmessungen unter Belastungssimulation während navigierter Knie-TEP Implantation

■ Projektleitung: Panzica, Martin; Hankemeier, Stefan (PD Dr. med.)

Navigierte Anhebung von Tibiaplateauimpressionsfrakturen mittels Kyphonballon

■ Projektleitung: Panzica, Martin, Hüfner, Tobias (Prof. Dr. med.)

Randomisiert-kontrollierte Multicenterstudie zur Sicherheit, Dosisfindung und Effektivität des Knochenersatzstoffes (I-0401) in der Behandlung von Tibiaplateaufrakturen

■ Projektleitung: Panzica, Martin, Gössling, Thomas (PD Dr. med.); Förderung: Industrie

Beeinflussung der Knochenheilung durch Implantate mit variabler Steifigkeit auf Basis von Formgedächtnislegierungen: Untersuchung der Nebenwirkungen der thermischen Induktion auf Knochen- und Weichgewebe mit möglichen systemischen Nebenwirkungen sowie Ableitungseffekten

■ Projektleitung: Müller, Christian (Dr. med.), Gössling, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Orthopädische Klinik der MHH; Klinik für kleine Haustiere der TiHo Hannover; Förderung: DFG

Wirbelsäulenverletzungen im Straßenverkehr

■ Projektleitung: Müller, Christian (Dr. med.); Förderung: Bund

Langzeitergebnisse nach Kyphoplastie

■ Projektleitung: Müller, Christian (Dr. med.)

Untersuchungen zur Genauigkeit der Pedikelschraubenlage nach dorsaler Instrumentierung der Wirbelsäule

■ Projektleitung: Müller, Christian (Dr. med.), Citak, Musa (Dr. med.)

Multicenterstudie „Fracture Reduction Evaluation“ (FREE) zur Überprüfung der Wirksamkeit der Kyphoplastie bei osteoporotischen Kompressionsfrakturen

■ Projektleitung: Krettek, Christian (Prof. Dr. med.), Müller, Christian (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Multicenterstudie „Cancer Related Fracture Evaluation“ (CAFE) zur Überprüfung der Wirksamkeit der Kyphoplastie bei Kompressionsfrakturen von Tumorpatienten

■ Projektleitung: Krettek, Christian (Prof. Dr. med.) Müller, Christian (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Multicenterstudie „Biomaterial Effectiveness in Spinal Trauma“ (BEST) zur Überprüfung der Wirksamkeit eines bioresorbierbaren Knochenzementes im Rahmen der Kyphoplastie bei traumatischen Wirbelkörperfrakturen

■ Projektleitung: Krettek, Christian (Prof. Dr. med.), Müller, Christian (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Prognostische Bedeutung von Procalcitonin (PCT) und Interleukin-6 (IL-6) für die Entwicklung des Multi Organ Dysfunktion Syndroms (MODS) und Sepsis nach Polytrauma

■ Projektleitung: Haasper, Carl (Dr. med.), Hildebrand, Frank (PD Dr. med.)

Chondrogene Differenzierung humaner, stromaler Zellen aus dem Knochenmark (hBMSC) auf einer osteochondralen Matrix unter mechanischer Stimulation

■ Projektleitung: Haasper, Carl (Dr. med.), Kooperationspartner: Labor für Biomechanik und Biomaterialien (LBB) der Orthopädischen Klinik der MHH; Förderung: HILF

Untersuchungen zum Differenzierungs- und Proliferationsverhalten von hBMSCs auf einer osteochondralen Matrix in einem Mechanoperfusionsreaktor

■ Projektleitung: Haasper, Carl (Dr. med.), Jagodzinski, Michael (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Labor für Biomechanik und Biomaterialien (LBB) der Orthopädischen Klinik der MHH; Förderung: AO ResearchFund

Tissue engineering eines zellbesiedelten osteochondralen Konstrukts in kurzer Zeit

■ Projektleitung: Haasper, Carl (Dr. med.), Kooperationspartner: Labor für Biomechanik und Biomaterialien (LBB) der Orthopädischen Klinik der MHH

Osteochondrale Defektdeckung mittels einer zellbesiedelten Hybridmatrix im Mini Pig

■ Projektleitung: Haasper, Carl (Dr. med.); Kooperationspartner: Labor für Biomechanik und Biomaterialien (LBB) der Orthopädischen Klinik der MHH; Klinik für kleine Klauentiere der TiHo Hannover; Förderung: AO ResearchFund

Nachuntersuchung retropatellare Knorpelschäden

■ Projektleitung: Haasper, Carl (Dr. med.)

Beckenverletzungen im Straßenverkehr

■ Projektleitung: Haasper, Carl (Dr. med.), Gänsslen A; Förderung: Bund

Verletzungssituation bei Fahrradfahrern

■ Projektleitung: Haasper, Carl (Dr. med.); Förderung: Bund

Anprallkinematik der unteren Extremität

■ Projektleitung: Haasper, Carl (Dr. med.); Förderung: Bund

Bedeutung eines CALCA Polymorphismus für den klinischen Verlauf von Polytraumatisierten

■ Projektleitung: Hildebrand, Frank (PD Dr. med.)

Vergleich der Versorgungsstrategien bei Polytraumatisierten mit Femurfraktur in Deutschland und Australien

■ Projektleitung: Hildebrand, Frank (PD Dr. med.), Frink, Michael (PD Dr. med.); Krettek, Christian (Prof. Dr. med.)

Einfluss der elektiven Hypothermie auf den posttraumatischen Verlauf nach experimentellen Thorax- und Abdominaltrauma

■ Projektleitung: Hildebrand, Frank (PD Dr. med.)

Tunnel Enlargement nach Kreuzbandersatz: eine experimentelle Studie im Schafmodell

■ Projektleitung: Meller, Rupert (Dr. med.); Kooperationspartner: Labor für Biomechanik und Biomaterialien, TIHO Hannover

Osteochondrale Veränderungen Nach Kreuzbandersatz: eine experimentelle Studie im Schafmodell

■ Projektleitung: Meller, Rupert (Dr. med.); Kooperationspartner: Labor für Biomechanik und Biomaterialien; GKSS Forschungszentrum Geesthacht; Institute of Materials Research, Department for Structural Research on Macromolecules

Inter- und intraobserver Reliabilität der Rotation der Femurkomponente bei navigierter Knieendoprothetik

■ Projektleitung: Hankemeier, Stefan (PD Dr. med.), Vanin, Nicolas (Dr. med.), Panzica, Martin

Infektionsrate bei Knieendoprothetik nach vormaliger Gelenkinjektion

■ Projektleitung: Klein, Michael (Dr. med.), Hankemeier, Stefan (PD Dr. med.), Panzica, Martin; Vanin, Nicolas (Dr. med.)

Knieendoprothetik bei fehlender Referenzierung am Unterschenkel

■ Projektleitung: Hankemeier; Stefan (PD Dr. med.), Vanin; Nicolas (Dr. med.), Panzica; Martin

Ergebnisse der valgusierenden Tibiakopfumstellungsosteotomie: Vergleich intraoperativer navigierter Ergebnisse mit und ohne Beinbelastung

■ Projektleitung: Hankemeier, Stefan (PD Dr. med.); Panzica, Martin; Vanin, Nicolas (Dr. med.)

Langzeitergebnisse von Tibiakopfluxationsfrakturen

■ Projektleitung: Panzica, Martin; Hankemeier, Stefan (PD Dr. med.)

Langzeitergebnisse von Tibiakopfplateaufrakturen

■ Projektleitung: Panzica, Martin; Hankemeier, Stefan (PD Dr. med.)

Kniestabilität nach Tibiakopfluxationsfrakturen

■ Projektleitung: Panzica, Martin; Hankemeier, Stefan (PD Dr. med.), Jagodzinski, Michael (PD Dr. med.)

Ergebnisse intramedullärer Beinverlängerung mit dem ISKD-Nagel

■ Projektleitung: Hankemeier, Stefan (PD Dr. med.), Wiebking, Ulrich (Dr. med.), Liodakis, E.; Krettek, Christian (Prof. Dr. med.)

Operative Therapie des Regeneratversagens nach intramedullärer Beinverlängerung

■ Projektleitung: Hankemeier, Stefan (PD Dr. med.), Wiebking, Ulrich (Dr. med.), Liodakis, E.; Krettek, Christian (Prof. Dr. med.)

Behandlung von Knochendefekten mittels Segmenttransport: Vergleich zwischen Fixateur externe und Monorail Technik

■ Projektleitung: Hankemeier, Stefan (PD Dr. med.), Wiebking, Ulrich (Dr. med.), Liodakis, E.; Krettek, Christian (Prof. Dr. med.)

Vergleich der Korrekturgenauigkeit von open vs. closed wedge Korrekturosteotomien am Tibiakopf

■ Projektleitung: Hankemeier, Stefan (PD Dr. med.), Mommsen, Philipp (Dr. med.), Krettek, Christian (Prof. Dr. med.)

Morbidität und Mortalität nach operativer Versorgung von Schenkelhalsfrakturen – Welche Rolle spielt die operative Revision?

■ Projektleitung: Klein, Michael (Dr. med.), Hildebrand, Frank (PD Dr. med.)

Entwicklung eines Zielinstrumentariums zur temporären kalkaneo-tibialen Transfixation bei Sprunggelenksluxationsfrakturen und Testung am unverletzten Leichenfuß

■ Projektleitung: Klein, Michael (Dr. med.), Gaulke, Ralph (Dr. med.)

Volkswirtschaftliche und soziale Folgen der Kalkaneusfraktur

■ Projektleitung: Klein, Michael (Dr. med.), Gaulke, Ralph (Dr. med.)

Notwendigkeit orthopädischer Hilfsmittel nach Kalkaneusfraktur

■ Projektleitung: Klein, Michael (Dr. med.), Gaulke, Ralph (Dr. med.)

Outcome nach kindlichen Fersenbeinfrakturen

■ Projektleitung: Klein, Michael (Dr. med.), Gaulke, Ralph (Dr. med.)

Inzidenz von HIV und Hepatitis bei schwerverletzten Patienten – Eine retrospektive Analyse von 500 Polytraumapatienten

■ Projektleitung: Klein, Michael (Dr. med.), Hildebrand, Frank (PD Dr. med.)

HIV und Hepatitis bei Traumapatienten – Analyse von über 5000 stationär behandelten Fällen in einem deutschen Traumazentrum

■ Projektleitung: Klein, Michael (Dr. med.), Hildebrand, Frank (PD Dr. med.)

Retrospektive Analyse von mechanischen Versagern osteosynthetisch versorgter Schenkelhalsfrakturen zur prospektiven Evaluierung eines Outcomescores (Hannover Hüftscore)

■ Projektleitung: Klein, Michael (Dr. med.), Hildebrand, Frank (PD Dr. med.)

Pre-operative Infection in Knee Arthroplasty (PIKA II) – A prospective study to monitor the incidence and outcome of occult infection in patients for arthroplasty of the knee after steroid injections during the time of conservative osteoarthritis treatment

■ Projektleitung: Klein, Michael (Dr. med.), Hankemeier, Stefan (PD Dr. med.)

Prävalenz viraler Infektionen in der elektiven Endoprothetik – ist ein Screening notwendig?

■ Projektleitung: Klein, Michael (Dr. med.), Hildebrand, Frank (PD Dr. med.)

Bakterielle Besiedlung des Fixateur extern bei Revisionseingriffen – Reicht die normale Desinfektion aus?

■ Projektleitung: Klein, Michael (Dr. med.), Hüfner, Tobias (Prof. Dr. med.)

Randomisierte kontrollierte Multicenter-Studie zur risiko-adaptierten Versorgung von Oberschenkelchaftfrakturen beim schwerverletzten Patienten

■ Projektleitung: Hildebrand, Frank (PD Dr. med.), Mommsen, Philipp (Dr. med.); Kooperationspartner: Uni-Klinik Köln, Uni-Klinik Frankfurt/Main; Förderung: DFG

Einfluss von Finasterid auf die posttraumatische Immunantwort nach Trauma-Hämorrhagie

■ Projektleitung: Mommsen, Philipp (Dr. med.)

Hypothermie im Rettungsdienst

■ Projektleitung: Mommsen, Philipp (Dr. med.)

Einfluß mechanischer Stimulation auf Proliferation und Differenzierung stromaler Knochenmarkszellen auf einem kollagen Meniskus Implantat

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (PD Dr. med.)

Vitalität und Proliferation stromaler Knochenmarkszellen auf einem Kollagen Meniskus Implantat

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (PD Dr. med.)

Proliferation und Differenzierung stromaler Knochenmarkszellen und mesenchymaler Stammzellen auf einer Sehnenmatrix

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (PD Dr. med.)

Prospektiv randomisierte Studie einer tibialen Press-Fit Fixierung und Interferenzschraubenfixierung bei der VKB Rekonstruktion

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (PD Dr. med.)

Prospektiv randomisierte Multicenterstudie Patellaluxation (Escaped) der DGU

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (PD Dr. med.)

Entwicklung einer Doppelbündel-press-fit Fixierung von Beugesehnen für die Kreuzbandrekonstruktion

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (PD Dr. med.)

Langzeitnachuntersuchung nach „floating knee“-Verletzung

■ Projektleitung: Frink, Michael (PD Dr. med.)

Langzeitnachuntersuchung nach 3.-gradig offenen Tibiaschaftfrakturen

■ Projektleitung: Frink, Michael (PD Dr. med.)

Kompartmentsyndrom des Fußes

■ Projektleitung: Frink, Michael (PD Dr. med.)

Immunmonitoring bei polytraumatisierten Kindern

■ Projektleitung: Frink, Michael (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Sasse, Michael (Dr. med.)
Kinderklinik; Förderung: TUI-Stiftung

Langzeitergebnisse nach MHK-Frakturen

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (Dr. med.)

Biomechanik Fingermittelgelenkarthrodese

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (Dr. med.)

Biomechanik radiolunäre Arthrodese

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (Dr. med.)

Langzeitergebnisse Handgelenkarthrodosen

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (Dr. med.)

Langzeitergebnisse nach Chopart-/Lisfranc-Luxationsfrakturen

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (Dr. med.)

Kontinuierliche Erfassung der proximalen Humerusfrakturen mit Therapie und Nachuntersuchung als Grundlage

■ Projektleitung: Wiebking, Ulrich (Dr. med.)

Entwicklung, Erprobung und klinische Anwendung eines Nitinol- Humerusspreiznagel

■ Projektleitung: Wiebking, Ulrich (Dr. med.)

Prospektiv randomisierte Studie konservativ vs. Bündelnagel vs. Humerusspreiznagel

■ Projektleitung: Wiebking, Ulrich (Dr. med.)

Spannungsanalyse des Humerusspreiznagels durch FEM-Modell

■ Projektleitung: Wiebking, Ulrich (Dr. med.)

Inter – und Intravariabilität praeoperativer Knie-TEP Planung mittels MediCAD Planungssoftware

■ Projektleitung: Wiebking, Ulrich (Dr. med.)

Stellenwert der intraoperativen Ergebniskontrolle bei der Knie-TEP Implantation mit Kabelmethode und Navigation

■ Projektleitung: Wiebking, Ulrich (Dr. med.)

Evaluation MRT-basierte vs. konventionell-radiologischer Beinachsenmessung

■ Projektleitung: Wiebking, Ulrich (Dr. med.)

Entwicklung intraoperatives Rasterfeld und Evaluation im Vergleich zur Navigation und Kabelmethode

■ Projektleitung: Wiebking, Ulrich (Dr. med.)

Wertigkeit der nicht invasiven sonografischen Messung des Talusvorschubs bei der Diagnosestellung der Außenbandrupturen des oberen Sprunggelenks

■ Projektleitung: Wiebking, Ulrich (Dr. med.)

Traumaregister der DGU

■ Projektleitung: Probst, Christian (Dr. med.); Förderung: DFG, Berufsgenossenschaften, Novartis

Langzeit-Outcome nach Polytrauma

■ Projektleitung: Probst, Christian (Dr. med.); Förderung: Hannover Rück Versicherungen

Veränderungen des Hormonhaushaltes nach Polytrauma

■ Projektleitung: Probst, Christian (Dr. med.); Förderung: Industrie

Vergleich der operativen Versorgungsstrategien bei distalen Radiusfrakturen

■ Projektleitung: Probst, Christian (Dr. med.); Förderung: Industrie

Zeitvorteile von Rettungshubschraubern in der präklinischen Notfallmedizin

■ Projektleitung: Probst, Christian (Dr. med.)

Bestimmung der Gewebesauerstoffsättigung beim präklinischen Traumapatienten

■ Projektleitung: Probst, Christian (Dr. med.); Förderung: Industrie

Inflammatorische Effekte des Schädel-Hirntraumas als zusätzliche Verletzung beim Polytrauma in einem Mausmodell

■ Projektleitung: Probst, Christian (Dr. med.); Förderung: MHH

Originalpublikationen

Allami MK, Partenheimer A, Sommer K, Jamil W, Gerich T, Krettek C, Pape HC. Complete aortic rupture in a polytrauma patient: damage control orthopaedics. J.Trauma 2008;64(2):E24-8

Barkhausen T, Frerker C, Pütz C, Pape HC, Krettek C, van Griensven M. Depletion of Nk Cells in a Murine Polytrauma Model is Associated with Improved

Outcome and a Modulation of the Inflammatory Response. Shock 2008;30(4):401-410

Board TN, Kendoff D, Citak M, Krettek C, Hüfner T. Soft tissue dissection in placement of reference markers during computer aided total hip arthroplasty. Comput.Aided Surg. 2008;13(4):218-224

- Brand J, Gaulke R, Hankemeier S, Krettek C, Jagodzinski M. Die Suspensionsarthroplastik am Daumensattelgelenk. *Obere Extremität* 2008;3(1):18-24
- Citak M, Gardner MJ, Citak M, Krettek C, Hüfner T, Kendoff D. Navigated femoral anteversion measurements: a new intraoperative technique. *Injury* 2008;39(4):467-471
- Citak M, Gardner MJ, Kendoff D, Tarte S, Krettek C, Nolte LP, Hüfner T. Virtual 3D planning of acetabular fracture reduction. *J.Orthop.Res.* 2008;26(4):547-552
- Citak M, Kendoff D, Citak M, Gardner MJ, Oszwald M, Krettek C, Hüfner T. Mechanische Einflussfaktoren der Marknagelung auf die femorale Antetorsion: optobiomechanische Messungen. *Unfallchirurg* 2008;111(4):240-246
- Citak M, Kendoff D, Stübig T, Krettek C, Hüfner T. Drilling with 3D fluoroscopic navigation in osteonecrosis of the femoral condyle. *Unfallchirurg* 2008;111(5):344-349
- Citak M, Kendoff D, Wanich T, Look V, Stuber V, Geerling J, Krettek C, Hüfner T. The influence of metal artifacts on navigation and the reduction of artifacts by the use of polyether-ether-ketone. *Comput.Aided Surg.* 2008;13(4):233-239
- Gardner MJ, Citak M, Kendoff D, Krettek C, Hüfner T. Femoral fracture malrotation caused by free-hand versus navigated distal interlocking. *Injury* 2008;39(2):176-180
- Gaulke R, Krettek C. Rückfußarthrodese mit retrogradem Nagel beim Rheumatiker. *Orthop. Praxis* 2008;44:175-178
- Gaulke R, Krettek C. Radiolunäre, radioskapulohulnäre und totale Handgelenkarthrodese bei rheumatischer Handgelenkinstabilität. *Obere Extremität* 2008;3(2):92-100
- Gaulke R, Krettek C. Die Arthrodese des rheumatisch destruierten Handgelenkes. *Arthritis + Rheuma* 2008;28(3):135-141
- Gaulke R, Suppeln G, Hildebrand F, Brand J, Hüfner T, Krettek C. Rezidive operativ versorgter solitärer Enchondrome des Handskeletts. *Handchir. Mikrochir.Plast.Chir.* 2008;40(5):304-309
- Gaulke R, Suppeln G, Hildebrand F, Panzica M, Hüfner T, Krettek C. Die radiolunäre Rearthrodese. *Z.Rheumatol.* 2008;67(4):318, 320-1
- Geerling J, Gösling T, Gösling A, Ortega G, Kendoff D, Citak M, Krettek C, Hüfner T. Navigated pedicle screw placement: experimental comparison between CT- and 3D fluoroscopy-based techniques. *Comput.Aided Surg.* 2008;13(3):157-166
- Giannoudis PV, Harwood PJ, Loughenbury P, Van Griensven M, Krettek C, Pape HC. Correlation between IL-6 levels and the systemic inflammatory response score: can an IL-6 cutoff predict a SIRS state? *J.Trauma* 2008;65(3):646-652
- Giannoudis PV, van Griensven M, Hildebrand F, Krettek C, Pape HC. Femoral nailing-related coagulopathy determined by first-hit magnitude: an animal study. *Clin.Orthop.Relat.Res.* 2008;466(2):473-480
- Gösling T, Klingler K, Geerling J, Shin H, Fehr M, Krettek C, Hüfner T. Improved intra-operative reduction control using a three-dimensional mobile image intensifier - A proximal tibia cadaver study. *Knee* 2009;16(1):58-63
- Haasper C, Breitbart A, Hankemeier S, Wehmeier M, Hesse E, Citak M, Krettek C, Zeichen J, Jagodzinski M. Influence of fibrin glue on proliferation and differentiation of human bone marrow stromal cells seeded on a biologic 3-dimensional matrix. *Technol.Health Care* 2008;16(2):93-101

- Haasper C, Colditz M, Kirsch L, Budde S, Zeichen J, Hurschler C, Krettek C, Jagodzinski M. Tissue engineering eines osteochondralen Konstrukts in einem Bioreaktor. *Journal DGPW* 2008;20(38):48-51
- Haasper C, Colditz M, Kirsch L, Tschernig T, Viering J, Graubner G, Runtemund A, Zeichen J, Meller R, Glasmacher B, Windhagen H, Krettek C, Hurschler C, Jagodzinski M. A system for engineering an osteochondral construct in the shape of an articular surface: Preliminary results. *Ann.Anat.* 2008;190(4):351-359
- Haasper C, Drescher M, Hesse E, Krettek C, Zeichen J, Jagodzinski M. Osteogene Differenzierung von humanen stromalen Zellen aus dem Knochenmark (hBMSC) unter dem Einfluss von zyklischem mechanischem Dehnungsstress und Dexamethason. *Z.Orthop.Unfall* 2008;146(5):636-643
- Haasper C, Jagodzinski M, Drescher M, Meller R, Wehmeier M, Krettek C, Hesse E. Cyclic strain induces FosB and initiates osteogenic differentiation of mesenchymal cells. *Exp.Toxicol.Pathol.* 2008;59(6):355-363
- Haasper C, Otte D, Knobloch K, Probst C, Board TN, Krettek C, Richter M. Knee injuries in restrained car drivers in german road traffic accidents. *J.Trauma* 2008;65(1):136-141
- Haasper C, Otte D, Probst C, Muller CW, Panzica M, Frink M, Hesse E, Stübig T, Richter M, Hüfner T, Krettek C. Verletzungssituation von Fahranfängern im Strassenverkehr - eine medizinische und technische Unfallanalyse. *Z.Orthop.Unfall* 2008;146(6):747-753
- Haasper C, Zelle BA, Knobloch K, Jagodzinski M, Citak M, Lotz J, Krettek C, Zeichen J. No mid-term difference in mosaicplasty in previously treated versus previously untreated patients with osteochondral lesions of the talus. *Arch.Orthop.Trauma.Surg.* 2008;128(5):499-504
- Hankemeier S, Hurschler C, Zeichen J, van Griensven M, Miller B, Meller R, Ezechieli M, Krettek C, Jagodzinski M. Bone Marrow Stromal Cells in a Liquid Fibrin Matrix Improve the Healing Process of Patellar Tendon Window Defects. *Tissue Eng.Part A.* 2008;DOI: 10.1089/ten.tea.2008.0046
- Hesse E, Brand J, Bastian L, Krettek C, Meller R. Knochen im (Über-)Fluss: das seltene Krankheitsbild der Melorheostose : Klinische Präsentation und Behandlungskonzepte am Beispiel von 3 Fällen. *Unfallchirurg* 2008;111(7):553-558
- Jagodzinski M, Breitbart A, Wehmeier M, Hesse E, Haasper C, Krettek C, Zeichen J, Hankemeier S. Influence of perfusion and cyclic compression on proliferation and differentiation of bone marrow stromal cells in 3-dimensional culture. *J.Biomech.* 2008;41(9):1885-1891
- Kendoff D, Board TN, Citak M, Gardner MJ, Hankemeier S, Ostermeier S, Krettek C, Hüfner T. Navigated lower limb axis measurements: Influence of mechanical weight-bearing simulation. *J.Orthop.Res.* 2008;26(4):553-561
- Kendoff D, Citak M, Gardner M, Kfuri M Jr, Thumes B, Krettek C, Hüfner T. Three-dimensional fluoroscopy for evaluation of articular reduction and screw placement in calcaneal fractures. *Foot Ankle Int.* 2007;28(11):1165-1171
- Kendoff D, Gardner MJ, Citak M, Kfuri M Jr, Thumes B, Krettek C, Hüfner T. Value of 3D fluoroscopic imaging of acetabular fractures comparison to 2D fluoroscopy and CT imaging. *Arch.Orthop.Trauma.Surg.* 2008;128(6):599-605
- Kendoff D, Gardner MJ, Krettek C, Hüfner T, Citak M. Reference markers in computer aided ortho-

- paedic surgery: rotational stability testings and clinical implications. *Arch.Orthop.Trauma.Surg.* 2008;128(6):633-638
- Khaladj N, Knobloch K, Winterhalter M, Shrestha M, Hildebrand F, Gerich T, Krettek C, Haverich A, Hagl C. Transthorakale Echokardiographie bei thorakaler Messerstichverletzung : frühzeitiger Einsatz zur Diagnostik kardialer Begleitverletzungen. *Unfallchirurg* 2008;111(2):107-111
- Klein M, Juschka M, Hinkenjann B, Scherger B, Ostermann PA. Treatment of comminuted fractures of the proximal humerus in elderly patients with the Delta III reverse shoulder prosthesis. *J.Orthop. Trauma* 2008;22(10):698-704
- Klein M, Scherger B, Bernd H, Ostermann PA. Komplikationen nach ASR-Oberflächenersatz am Hüftgelenk bei Patienten mit Coxarthrose. *Z.Orthop.Unfall* 2008;146(2):179-184
- Meller R, Brandes G, Drögemüller C, Fritz F, Schiborra F, Fehr M, Hankemeier S, Krettek C, Hurschler C. Graft remodeling during growth following anterior cruciate ligament reconstruction in skeletally immature sheep. *Arch.Orthop.Trauma.Surg.* 2008;DOI: 10.1007/s00402-008-0784-6
- Meller R, Kendoff D, Hankemeier S, Jagodzinski M, Grotz M, Knobloch K, Krettek C. Hindlimb Growth After a Transphyseal Reconstruction of the Anterior Cruciate Ligament: A Study in Skeletally Immature Sheep With Wide-Open Physes. *Am.J.Sports Med.* 2008;36(12):2437-2443
- Meller R, Willbold E, Hesse E, Dreyman B, Fehr M, Haasper C, Hurschler C, Krettek C, Witte F. Histologic and biomechanical analysis of anterior cruciate ligament graft to bone healing in skeletally immature sheep. *Arthroscopy* 2008;24(11):1221-1231
- Mirzayan MJ, Probst C, Krettek C, Samii M, Pape HC, van Griensven M, Samii A. Systemic effects of isolated brain injury: an experimental animal study. *Neurol.Res.* 2008;30(5):457-460
- Mommsen P, Frink M, Pape HC, van Griensven M, Probst C, Gaulke R, Krettek C, Hildebrand F. Elevated systemic IL-18 and neopterin levels are associated with posttraumatic complications among patients with multiple injuries: A prospective cohort study. *Injury* 2008;DOI: 10.1016/j.injury.2008.08.007
- Müller CW, Hüfner T, Gössling T, Krettek C. Traumatologie der Wirbelsäule. *Chirurg* 2008;79(10):918, 920-6
- Oszwald M, Citak M, Kendoff D, Kowal J, Amstutz C, Kirchhoff T, Nolte LP, Krettek C, Hüfner T. Accuracy of navigated surgery of the pelvis after surface matching with an a-mode ultrasound probe. *J.Orthop.Res.* 2008;26(6):860-864
- Oszwald M, Citak M, Kowal J, Amstutz C, Kendoff D, Kirchhoff T, Nolte LP, Krettek C, Hüfner T. A-Mode-Ultraschall-Pointer für die navigierte Beckenchirurgie. *Unfallchirurg* 2008;111(3):162-166
- Oszwald M, Probst C, Bader C, Krettek C. Akzidentelle abdominale Nadelstichverletzung bei der Entsorgung eines Abwurfcontainers. *Unfallchirurg* 2008;111(6):455-458
- Oszwald M, Zhiyong Ruan, Westphal R, O'Loughlin PF, Kendoff D, Hüfner T, Wahl F, Krettek C, Gössling T. A rat model for evaluating physiological responses to femoral shaft fracture reduction using a surgical robot. *J.Orthop.Res.* 2008;26(12):1656-1659
- Otte D, Haasper C, Eis V, Schaefer R. Characteristics of pole impacts to side of passenger cars in European traffic accidents and assessment of injury

mechanisms--analysis of German and UK in-depth data. *Stapp Car Crash J.* 2008;52:349-362

Pape HC, Griensven MV, Hildebrand FF, Tzioupis CT, Sommer KL, Krettek CC, Giannoudis PV, Epoff Study group. Systemic inflammatory response after extremity or truncal fracture operations. *J.Trauma* 2008;65(6):1379-1384

Probst C, Pape HC, Hildebrand F, Regel G, Mahlke L, Giannoudis P, Krettek C, Grotz MR. 30 years of polytrauma care: An analysis of the change in strategies and results of 4849 cases treated at a single institution. *Injury* 2009;40(1):77-83

Probst C, Richter M, Haasper C, Lefering R, Otte D, Oestern HJ, Krettek C, Hüfner T, Traumaregister der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie. Trauma- und Unfalldokumentation in Deutschland: eine Standortbestimmung im europäischen Vergleich. *Chirurg* 2008;79(7):650-656

Scherger B, Hinkenjann B, Klein M, Ostermann PA. Ein ausgedehntes Hüftgelenkganglion als seltene Ursache für chronische Leistenschmerzen. *Orthopäde* 2007;36(9):868-870

Steiert AE, Gohritz A, Schreiber TC, Krettek C, Vogt PM. Delayed flap coverage of open extremity fractures after previous vacuum-assisted closure (VAC((R))) therapy - worse or worth? *J.Plast.Reconstr.Aesthet.Surg.* 2008;DOI: 10.1016/j.bjps.2007.09.041

Teebken O, Lotz J, Gänsslen A, Pichlmaier M. Bilateral iliac artery dissection following severe complex unstable pelvic fracture. *Interact.Cardio-vasc.Thorac.Surg.* 2008;7(3):515-516

Vanin N, Zeichen J, Brand J, Krettek C, Hankemeier S. Knieendoprothetik beim Unterschenkelamputierten : Technische Besonderheiten der Referenzierung und Lösungsoptionen. *Unfallchirurg* 2008;111(8):633-636

von Falck C, Rodt T, Rosenthal H, Länger F, Goessling T, Knapp WH, Galanski M. (68)Ga-DOTANOC PET/CT for the detection of a mesenchymal tumor causing oncogenic osteomalacia. *Eur.J.Nucl.Med. Mol.Imaging* 2008;35(5):1034

Westhoff J, Kröner C, Meller R, Schreiber T, Zech S, Hubrich V, Krettek C. Eingeklemmte Fahrzeuginsassen in der Luftrettung: Einsatztaktik, rettungstechnische und notfallmedizinische Analyse am Beispiel einer Rettungshubschrauberstation. *Unfallchirurg* 2008;111(3):155-161

Übersichtsarbeiten

Haasper C, Zeichen J, Meister R, Krettek C, Jagodzinski M. Tissue engineering of osteochondral constructs in vitro using bioreactors. *Injury* 2008;39 Suppl 1:S66-76

Hsieh CH, Frink M, Hsieh YC, Kan WH, Hsu JT, Schwacha MG, Choudhry MA, Chaudry IH. The role of MIP-1alpha in the development of systemic inflammatory response and organ injury following trauma hemorrhage. *J.Immunol.* 2008;181(4):2806-2812

Kobbe P, Frink M, Oberbeck R, Tarkin IS, Tzioupis C, Nast-Kolb D, Pape HC, Reilmann H. Versorgungsstrategien bei Schussverletzungen der Extremität. *Unfallchirurg* 2008;111(4):247-255

Kobbe P, Frink M, Oberbeck R, Tarkin IS, Tzioupis C, Nast-Kolb D, Pape HC, Reilmann H. Versorgung einer Schrotschussfraktur des Humerus. *Unfallchirurg* 2008;111(4):256-259

Buchbeiträge, Monografien

Müller CW, Hüfner T, Krettek C. Was gibt es Neues in der Wirbelsäulenchirurgie? In: Meßmer K. [Hrsg.]: Was gibt es Neues in der Chirurgie? Jahresband 2008.-Landsberg, L.: ecomed-Verl.-

Ges, 2008.-S.303-314-(Was gibt es Neues in der Chirurgie?; [10.2008])

Richter M, Haasper C. Verletzungen im Alter. In: Lob G. [Hrsg.]: Prävention von Verletzungen: Risiken erkennen, Strategien entwickeln - eine ärztliche Aufgabe.-Stuttgart:Schattauer; New York, 2008.-S.187-196

Abstracts

2008 wurden 85 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Frink, Michael (PD Dr. med.): Die Funktion von Chemokinen im Rahmen der posttraumatischen Immunantwort – eine experimentelle Studie.

Promotionen

Ezechieli, Marco (Dr. med.): Tissue Engineering von Sehnen und Bändern: Elektronenmikroskopische Untersuchungen.

Monschizada, Wali (Dr. med.): Vergleichende Untersuchung der Primärstabilität von Kirschnerdrähten aus Stahl und Formgedächtnislegierungen. Eine experimentelle In-Vitro-Studie an humanen und bovinen Knochen.

Neddermann, A. (Dr. med.): Das Phänomen der Bohrkanalerweiterung nach ersatz des vorderen Kreuzbandes bei wachsenden Schafen: eine interdisziplinäre Studie im Schafmodell.

Schumann, Julia (Dr. med.): Auswirkungen der Versorgungsstrategie bei Extremitätenverletzungen auf die Ausbildung von heterotopen Ossifikationen beim Polytrauma.

Weber, Thomas S. (Dr. med.): Entwicklung eines Haltegerätes zur roboterassistierten Frakturposition des Femurschaftes - Eine biomechanische Studie.

Wissenschaftspreise

Müller, Christian (Dr. med.): 2. Vortragspreis der Deutschen Wirbelsäulengesellschaft .

Haasper, Carl (Dr. med.): Posterpreis 2nd International AO BAB Symposium on Biotechnology in Musculoskeletal Repair, Lausanne, Switzerland.

Hildebrand, Frank (PD Dr. med.): Else Kröner Memorial Award.

Meller, Rupert (Dr. med.): Posterpreis der GOTS 2008

Stipendien

Meller, Rupert (Dr. med.): European Shoulder Arthroscopy Fellowship 2008/2009 der AGA, L. Lafosse, Frankreich.

Patente

Gösling, T. (PD Dr. med.), Krettek, C. (Prof. Dr. med.): Implantatbohrmaschine.

Gaulke, R. (Dr. med.): Haltegerät für Handoperationen im Aushang (Gebrauchsmusterschutz).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gösling, Thomas (PD Dr. med.): Review-Tätigkeiten für Journal of Orthopaedic Research, Journal of Orthopaedic Trauma, Journal of Biomechanics, Clinical Orthopaedics and Related Research, Medical & Biological Engineering & Computing, Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery.

Müller, Christian (Dr. med.): Mitglied der AG Wirbelsäule der DGU.

Haasper, Carl (Dr. med.): Mitglied in den Arbeitsgemeinschaften Arthroskopische Chirurgie und Prävention der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU). Mitglied der Expertengruppe Medizin der German In-Depth Accident

Study (GIDAS); Mitglied im Knorpel Komitee der Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA).

Hankemeier, Stefan (PD Dr. med.): Mitglied in Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU), Deutschsprachige Arbeitsgemeinschaft Arthroskopie (AGA), Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin (GOTS), Arbeitsgemeinschaft Rechnerunterstütztes Operieren (AGROP), Deutschsprachige ASAMI (Association for the Study and Application of the Methods of Ilizarov) Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik (AE) ComGen .

Klein, Michael (Dr. med.): Mitglied in Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU), Deutsche Assoziation für Fuß und Sprunggelenk e.V. (DAF), European Foot and Ankle Society (EFAS), American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), Arbeitsgemeinschaft „Fuß“ der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, Arbeitsgemeinschaft „Alterstraumatologie“ der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, Arbeitsgemeinschaft „Intensiv und Notfallmedizin“ der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie.

Frink, Michael (PD Dr. med.): Mitglied der Sektion Notfall und Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, Mitglied im Netzwerk ARDS.

Gaulke, Ralph (Dr. med.): Mitgliedschaften: Sektion Handchirurgie DGOOC, Dt. Ges. Für Orthopädie und orthopädische Chirurgie (DGOOC), DGOU, Dt. Ges. Handchirurgie (DGH), Assoziation Rheumarthropädie (ARO), Regionales Kooperatives Rheumazentrum Hannover, Dt. Assoziation Fußchirurgie (DAF), ISFS, IBRA.

Probst, Christian (Dr. med.): Mitglied Sektion Notfall- und Intensivmedizin und Schwerverletztenver-

sorgung der Dt. Gesellschaft für Unfallchirurgie, Arbeitsgemeinschaft Notfall- und Intensivmedizin in der Luftrettung, Arbeitskreis ärztlicher Leiter der Luftrettungsstationen des Bundesamtes für Bevölkerungsschutz und Katastrophenmedizin.

Krettek, Christian (Prof. Dr. med.): Mitgliedschaften: European Society of Biomechanics; International Society of Biomechanics; Corresponding member, American Orthopedic Trauma Association (OTA); Member, American Academy of Orthopedic Surgery (AAOS); Member 'Long Bone Expert Group of the AO/ASIF' (AO LBEG); Member, 'Steering committee Computer Assisted Orthopaedic Surgery of the AO/ASIF'; Fellow of the Royal Australasian College of Surgeons (FRACS); Board of Directors, Victorian State Trauma Foundation, Melbourne, Australia; Founding member, International Society Computer Assisted Orthopaedic Surgery (CAOS International); Chairman of the 'Computer Navigation & Robotics Expert Group of the AO/ASIF (AO NREG); Medizinischer Beirat der Deutschen Rettungsflugwacht (DRF); Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG); Fachgutachter des Research Council Norwegen; Ehrenmitglied der Hellenic Association of Orthopaedic Surgery and Traumatology; Honorary Fellowship des Royal College of Surgeons of Edinburgh FRCSEd. Fachgutachter: DFG.

Klinik für Urologie und Urologische Onkologie

■ **Direktor: Prof. Dr. Udo Jonas** (bis 31.03.2008)

■ **Direktor: Prof. Dr. Markus Antonius Kuczyk** (ab 01.04.2008)

Tel.: 0511 / 532-5847 • www.mh-hannover.de/urologie.html

Forschungsprofil

Die Forschung der Abteilung Urologie deckt verschiedene Schwerpunkte der experimentellen und klinischen Urologie ab.

In der Grundlagenforschung werden folgende Themenbereiche bearbeitet:

Molekulare Diagnostik und Prognostik:

- Analyse epigenetischer Marker in Urinproben von Patienten mit Verdacht auf Prostata- bzw. Harnblasenkarzinome zur Verbesserung der Tumordiagnostik
- Erfassung von Genexpressionsprofilen, die auf Protein- und RNA-Ebene für Gewebeproben aus Prostata- und Nierenzellkarzinomen erstellt werden, zur verbesserten Prognostik beider Tumorentitäten

Tumorbiologische Untersuchungen:

- Epigenetische Faktoren bei der Entstehung des Nierenzellkarzinoms
- Molekulare Charakterisierung von Onkozytomen

Physiologische Forschung:

- Physiologie und Pharmakologie der glatten Muskulatur der Harnblase, Prostata, des Penis- und des weiblichen Genitalorgans

In der klinischen Forschung werden folgende Schwerpunkte bearbeitet:

Onkologie:

- Systemtherapie des Nierenzellkarzinoms, sowie des metastasierenden bzw. hormonrefraktären Prostatakarzinoms

Neurourologie:

- Untersuchungen und klinische Studien zur überaktiven Blase (OAB)
- Blasenwanddickenmessung zur Klassifizierung der infravesikalen Obstruktion bei BPH,
- Blasenfunktionsstörungen und Harninkontinenz

Chirurgische Techniken:

- Orthotoper Blasenersatz bei der Frau
- Weiterentwicklung laparoskopischer bzw. minimal – invasiver Behandlungsverfahren sowie der Behandlung von Patienten mit Nierenzellkarzinom und Kavathrombus

Bildgebende Verfahren in der Urologie

Interdisziplinäre urologische Chirurgie

Forschungsprojekte

Multiple Biomarkererfassung zur Diagnose und Prognose des Prostatakarzinoms nach stanzbiptischer Untersuchung

Die multiple Biomarkererfassung soll ein häufig im klinischen Management des Prostatakarzinoms eingesetztes Konzept, die aktive Überwachung der Erkrankung, um eine neue, molekulare Komponente erweitern. Dazu ist in einem prospektiven Ansatz vorgesehen eine molekular diagnostische und -prognostische Überwachung des Tumors anhand von stanzbiptisch gewonnenen Gewebeproben sowie der Erfassung eines Biomarkerprofils zu realisieren.

Das Prostatakarzinom (PCA) ist mittlerweile die häufigste Krebserkrankung und nach dem Bronchialkarzinom die zweithäufigste krebserkrankte Todesursache bei Männern. Das „Life Time“ – Risiko, ein klinisch signifikantes PCA zu entwickeln, liegt derzeit bei 9,0-11,0% (Jemal, 2008). Insgesamt ist eine steigende Inzidenz und - aufgrund des langen Krankheitsverlaufs - auch Prävalenz des PCA zu beobachten.

Das PCA kann kurativ behandelt werden, wenn es die Organgrenzen nicht überschritten und keine Metastasen gesetzt hat.

Die Prostatastanzbiopsie stellt zurzeit für den Patienten die beste Möglichkeit für den definitiven Nachweis bzw. Ausschluss eines Prostatakarzinoms dar. Auch tumor-biologisch ist die Stanzbiopsie unproblematisch. Bei der Gewebeprobenentnahme durch den Enddarm, kommt es nach heutigem Wissensstand nicht zur nachfolgenden Ausbreitung der Tumorzellen im Stichkanal oder zu einer Begünstigung der Entstehung von Tumorabsiedlungen. Allerdings wäre vor dem Hintergrund einer signifikanten Frequenz falsch negativer histopathologischer Befunde aus Stanzbiopsien die Verfügbarkeit validierter Biomarker für verbesserte Diagnose- und Prognosestellungen von erheblichem klinischem Interesse. Ziel in diesem Zusammenhang ist somit die möglichst frühzeitige Erkennung eines erhöhten Risikos für die Entwicklung aggressiver Tumore (Bismar, 2006). Vor dem Hintergrund immer komplexerer, molekularer Vorstellungen über die Entstehung und Progression von Tumoren wurde in aktuellen Arbeiten prinzipiell angezweifelt ob einzelne Biomarker, wie sie auch für das Prostatakarzinom in einiger Anzahl vorgeschlagen wurden, robuste, klinisch verwertbaren Diagnosen bzw. Prognosen erlauben können (Rubin, 2008). Daher zielt das hier beschriebene Projekt auf die Erfassung von RNA-Expressionsprofilen, für die bereits heute umfangreiche Datenbanken vorliegen. Diese fassen Angaben über die Expressionsstärke von bis zu 60.000 Transkripten in insgesamt über 200 Tumoren zusammen (Bismar, 2006; Glinsky, 2004; Kosari, 2008; Lapointe, 2004; Laxman, 2008; Rhodes, 2007; Tamura, 2007; Tomlins, 2007; Varambally, 2005). So kann an Hand von RNA-Expressionsprofilen zwischen benignem Prostatagewebe und PIN, PIN und gut differenzierten Prostatakarzinomen und schließlich auch zwischen entdifferenzierten Karzinomen und Metastasen molekular unterschieden werden (Tomlins, 2007; Varambally, 2005). Ebenfalls auf RNA-Expressionsprofilen beruht die kürzlich berichtete Identifizierung von Signaturen zur Beurteilung des Progressionsrisikos von Prostatakarzinomen (Bismar, 2006; Kosari, 2008).

Das in diesem Projektvorhaben zu erfassende Expressionsprofil setzt sich aus derzeit 47 einzelnen

Expressionsmarkern zusammen wobei als Selektionskriterium die diagnostische und prognostische Relevanz einzelner Zielgene in retrospektiven Studien durch die aufgeführten Arbeiten herangezogen wurde. Diese Studie hat daher primär die diagnostische bzw. prognostische Nutzung bereits bekannter Expressionssignaturen für Patienten mit Verdacht oder bestätigtem Prostatakarzinomen zum Ziel und ermöglicht somit die prospektive Evaluierung der Marker- bzw. Markerprofile als Voraussetzung ihrer zukünftigen Anwendung in der Routine.

Die Umsetzung des Vorhaben beinhaltet zunächst die prospektive Assservierung von mindestens 100 Prostatastanzbiopsaten unter SOP – Bedingungen. Die nachfolgende Extraktion der Gesamt-RNA aus Stanzbiopsiegewebebeben sowie die Umschreibung in cDNA erfolgt in automatisierter und standartisierter Form unter Verwendung eines Nukleinsäureextraktionsroboters. Die Quantifizierung der Expression der in den Expressionssignaturen vertretenen Gene wird ebenfalls mit Hilfe eines standardisierten Verfahrens unter Verwendung von Low-Density PCR – Arrays (TLDA's; s. Abb.1) durchgeführt.

Abb. 1: PCR-Mikrofluid-Array-Karte zur gleichzeitigen quantitativen Erfassung der Genexpression von 47 Zielgenen und einer Kontrollsequenz in 4 (Doppelbestimmung) bzw. 8 Proben (Einfachbestimmungen)

Durch die fortlaufende statistische Auswertung der prospektiv erhaltenen Daten in Bezug auf die diagnostische und prognostische Wertigkeit der Biomarker in einem anwachsenden Patientenkollektiv sollen Aussagen über die prospektive Wertigkeit einzelner Marker bzw. des Expressionsprofils erhalten werden. Durch die Flexibilität unseres Untersuchungsansatzes ist es zudem möglich neue, erst im Projektzeitraum bekannt gewordene Marker bis kurz vor Beendigung des Projektes zu berücksichtigen und ggf. am gesamten Patientenkollektiv nachzumessen.

Literatur

Bismar TA, Demichelis F, Riva A, et al. Defining aggressive prostate cancer using a 12-gene model. *Neoplasia* 2006;8:59-68.
 Glinsky GV, Glinskii AB, Stephenson AJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of prostate cancer. *J Clin Invest* 2004;113:913-23.
 Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.

Kosari F, Munz JM, Savci-Heijink CD, et al. Identification of prognostic biomarkers for prostate cancer. Clin Cancer Res 2008;14:1734-43.

Lapointe J, Li C, Higgins JP, et al. Gene expression profiling identifies clinically relevant subtypes of prostate cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:811-6.

Laxman B, Morris DS, Yu J, et al. A first-generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer. Cancer Res 2008;68:645-9.

Rhodes DR, Kalyana-Sundaram S, Tomlins SA, et al. Molecular concepts analysis links tumors, pathways, mechanisms, and drugs. Neoplasia 2007;9:443-54.

Rubin MA. Targeted therapy of cancer: new roles for pathologists--prostate cancer. Mod Pathol 2008;21 Suppl 2:S44-55.

Tamura K, Furihata M, Tsunoda T, et al. Molecular features of hormone-refractory prostate cancer cells by genome-wide gene expression profiles. Cancer Res 2007;67:5117-25.

Tomlins SA, Mehra R, Rhodes DR, et al. Integrative molecular concept modeling of prostate cancer progression. Nat Genet 2007;39:41-51.

Varambally S, Yu J, Laxman B, et al. Integrative genomic and proteomic analysis of prostate cancer reveals signatures of metastatic progression. Cancer Cell 2005;8:393-406.

■ Projektleitung: Merseburger, Axel Stuart (Dr.med.), Serth, Jürgen (Dr. rer.nat); Förderung: Rudolf Bartling Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

Die Rolle der corticotropen Rezeptoren CRFR1 und CRFR2 in der Pathogenese der humanen Niere

■ Projektleitung: Hossein Tezval (Dr. med.)

Die Bedeutung der Promoterhypermethylierung verschiedener Tumorsuppressoren als Risikofaktor für die Entstehung von Nierenzellkarzinomen

■ Projektleitung: Jürgen Serth (Dr. rer.nat); Förderung: Wirtschaft

Molekulare Charakterisierung der Rapamycinanalogon CCI-779 - Wirkung im fortgeschrittenen humanem Harnblasenkarzinom

■ Projektleitung: Axel Stuart Merseburger (Dr.med.), Jürgen Serth (Dr. rer.nat.); Förderung: Wirtschaft

Die Rolle der Galectine bei Entstehung und Verlauf von Nierenzellkarzinomen

■ Projektleitung: Axel Stuart Merseburger (Dr.med.), Sandra Waalkes (Dr.med.)

Identifizierung von Suszeptibilitätsloci für das Prostatakarzinom

■ Projektleitung: Jürgen Serth (Dr. rer.nat.), Florian Imkamp (Dr. med.); Kooperationspartner: Dörk, Thilo (Dr. rer.nat.) Frauenheilkunde, Andreas Meyer (Dr.med) Strahlentherapie; PRACTICAL Konsortium

Endopeptidasen und ihre Funktion in der Kontrolle der glatten Muskulatur der Vaginalwand

■ Projektleitung: Stefan Ückert (PD Dr. rer. biol. hum); Förderung: Wirtschaft

Untersuchungen zur Kontrolle der Kontraktilität der glatten Muskulatur der humanen Vesicula seminalis - die Bedeutung zyklischer Nukleotide und Phosphodiesterasen

■ Projektleitung: Stefan Ückert (PD Dr. rer. biol. hum); Förderung: Wirtschaft

Untersuchungen zur Bedeutung von Arginase-Enzymen in der Kontrolle von Organen und Geweben des männlichen Urogenitaltrakts (Samenblase, Prostata)

■ Projektleitung: Stefan Ückert (PD Dr. rer. biol. hum), Kedia, George (Dr. med.); Förderung: HiLF

Originalpublikationen

Bach T, Geavlete B, Herrmann T RW, Gross AJ. Working tools in flexible ureterorenoscopy - Influence on flow and deflection: What does matter? *J Endourol* 2008;22(8):1639-1643

Bach T, Geavlete B, Herrmann TW, Gross AJ. Retrograde blind endoureterotomy for subtotal ureteral strictures: a new technique. *J.Endourol.* 2008;22(11):2565-2570

Breitmeier D, Albrecht K, Landmesser B, Schulz Y. Praktikabilität des mobilen Einzelfingerscanners Cross Match MV5 in der Leichen daktyloskopie - sind die mobilen Einzelfingerscanner für den Einsatz bei Massenkatastrophen geeignet? *Arch. Kriminol.* 2008;221(5-6):138-148

Breitmeier D, Schulz Y, Mossakowski H, Albrecht K, Träger HD. Leichenzerstückelungen/-verstümmelungen - differenzierte rechtsmedizinische und kriminalistische Aufarbeitung des Sektionsgutes des Institutes für Rechtsmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover. *Arch. Kriminol.* 2008;221(1-2):1-16

Burchardt M, Engers R, Müller M, Burchardt T, Willers R, Epstein JI, Ackermann R, Gabbert HE, de la Taille A, Rubin MA. Interobserver reproducibility

of Gleason grading: evaluation using prostate cancer tissue microarrays. *J.Cancer Res.Clin.Oncol.* 2008;134(10):1071-1078

Burchardt M, Stolzenburg JU. Complications in laparoscopic urology. *World J.Urol.* 2008;26(6):521-522

Ganzer R, Rabenalt R, Truss MC, Papadoukakis S, Do M, Blana A, Straub M, Denzinger S, Wieland WF, Burchardt M, Herrmann T, Stolzenburg JU. Evaluation of complications in endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy in a modular training programme: a multicentre experience. *World J.Urol.* 2008;26(6):587-593

Gratzke C, Streng T, Waldkirch E, Sigl K, Stief C, Andersson KE, Hedlund P. Transient Receptor Potential A1 (TRPA1) Activity in the Human Urethra-Evidence for a Functional Role for TRPA1 in the Outflow Region. *Eur.Urol.* 2008;DOI: 10.1016/j.eururo.2008.04.042

Gunia S, Albrecht K, Koch S, Herrmann T, Ecke T, Loy V, Linke J, Siegmund M, May M. Ki67 staining index and neuroendocrine differentiation aggravate adverse prognostic parameters in prostate cancer and are characterized by ne-

gligible inter-observer variability. *World J.Urol.* 2008;26(3):243-250

Hennenlotter J, Ohneseit PA, Simon P, Merseburger AS, Serth J, Kuehs U, Kramer M, Hartmann JT, Stenzl A, Kuczyk MA. PTEN and p27Kip1 are not downregulated in the majority of renal cell carcinomas--implications for Akt activation. *Oncol. Rep.* 2008;19(5):1141-1147

Imkamp F, Herrmann TR, Rassweiler J, Sulser T, Stolzenburg JU, Rabenalt R, Jonas U, Burchardt M. Laparoscopy in German Urology: Changing Acceptance among Urologists. *Eur.Urol.* 2008;DOI: 10.1016/j.eururo.2008.09.064

Ketelsen D, Röthke M, Aschoff P, Merseburger AS, Lichy MP, Reimold M, Claussen CD, Schlemmer HP. Nachweis ossarer Metastasen des Prostatakarzinoms - Vergleich der Leistungsfähigkeit der Ganzkörper-MRT und. *Röfo* 2008;180(8):746-752

Kramer MW, Kuczyk MA, Hennenlotter J, Serth J, Schilling D, Stenzl A, Merseburger AS. Decreased expression of galectin-3 predicts tumour recurrence in pTa bladder cancer. *Oncol.Rep.* 2008;20(6):1403-1408

Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bamberg M, Bodrogi I, Bokemeyer C, Cavallin-Stahl E, Classen J, Clemm C, Cohn-Cedermark G, Culine S, Daugaard G, De Mulder PH, De Santis M, de Wit M, de Wit R, Derigs HG, Dieckmann KP, Dieing A, Droz JP, Fenner M, Fizazi K, Flechon A, Fossa SD, Garcia Del Muro X, Gauler T, Geczi L, Gerl A, Germa-Lluch JR, Gillissen S, Hartmann JT, Hartmann M, Heidenreich A, Hoeltl W, Horwich A, Huddart R, Jewett M, Joffe J, Jones WG, Kisbenedek L, Klepp O, Kliesch S, Koehrmann KU, Kollmannsberger C, Kuczyk M, Laguna P, Leiva Galvis O, Loy V, Mason MD, Mead GM, Mueller R, Nichols C, Nicolai N, Oliver T, Ondrus

D, Oosterhof GO, Paz-Ares L, Pizzocaro G, Pont J, Potttek T, Powles T, Rick O, Rosti G, Salvioni R, Scheiderbauer J, Schmelz HU, Schmidberger H, Schmoll HJ, Schrader M, Sedlmayer F, Skakkebaek NE, Sohaib A, Tjulandin S, Warde P, Weinknecht S, Weissbach L, Wittekind C, Winter E, Wood L, von der Maase H. European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A Report of the Second Meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): Part I. *Eur.Urol.* 2008;53(3):478-496

Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bamberg M, Bodrogi I, Bokemeyer C, Cavallin-Stahl E, Classen J, Clemm C, Cohn-Cedermark G, Culine S, Daugaard G, De Mulder PH, De Santis M, de Wit M, de Wit R, Derigs HG, Dieckmann KP, Dieing A, Droz JP, Fenner M, Fizazi K, Flechon A, Fossa SD, Garcia Del Muro X, Gauler T, Geczi L, Gerl A, Germa-Lluch JR, Gillissen S, Hartmann JT, Hartmann M, Heidenreich A, Hoeltl W, Horwich A, Huddart R, Jewett M, Joffe J, Jones WG, Kisbenedek L, Klepp O, Kliesch S, Koehrmann KU, Kollmannsberger C, Kuczyk M, Laguna P, Leiva Galvis O, Loy V, Mason MD, Mead GM, Mueller R, Nichols C, Nicolai N, Oliver T, Ondrus D, Oosterhof GO, Paz-Ares L, Pizzocaro G, Pont J, Potttek T, Powles T, Rick O, Rosti G, Salvioni R, Scheiderbauer J, Schmelz HU, Schmidberger H, Schmoll HJ, Schrader M, Sedlmayer F, Skakkebaek NE, Sohaib A, Tjulandin S, Warde P, Weinknecht S, Weissbach L, Wittekind C, Winter E, Wood L, von der Maase H. European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A Report of the Second Meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): Part II. *Eur.Urol.* 2008;53(3):497-513

Kruck S, Kuczyk MA, Gakis G, Kramer MW, Stenzl A, Merseburger AS. Novel therapeutic options in

- metastatic renal cancer - review and post ASCO 2007 update. *Rev.Recent.Clin.Trials* 2008;3(3):212-216
- Landmesser B, Albrecht K, Breitmeier D. Mobile Einzelfingerscanner in der Leichendaktyloskopie. 2008;6-11
- Liatsikos E, Mühlstädt S, Kallidonis P, Rabenalt R, Do M, Burchardt M, Herrmann TR, Stolzenburg JU. Performance and functional outcome of endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy in relation to obesity: an assessment of 500 patients. *BJU Int.* 2008;102(6):718-722
- Liatsikos E, Rabenalt R, Burchardt M, Backhaus MR, Do M, Dietel A, Wasserscheid J, Constantini-des C, Kallidonis P, Truss MC, Herrmann TR, Ganzer R, Stolzenburg JU. Prevention and management of perioperative complications in laparoscopic and endoscopic radical prostatectomy. *World J.Urol.* 2008;26(6):571-580
- Merseburger AS, Belka C, Behmenburg K, Stenzl A. Secondary hormonal manipulation. *Front.Radiat. Ther.Oncol.* 2008;41:93-102
- Merseburger AS, Hennenlotter J, Kuehs U, Simon P, Kruck S, Koch E, Stenzl A, Kuczyk MA. Activation of PI3K is associated with reduced survival in renal cell carcinoma. *Urol.Int.* 2008;80(4):372-377
- Merseburger AS, Kramer MW, Hennenlotter J, Serth J, Kruck S, Gracia A, Stenzl A, Kuczyk MA. Loss of galectin-3 expression correlates with clear cell renal carcinoma progression and reduced survival. *World J.Urol.* 2008;26(6):637-642
- Merseburger AS, Kramer MW, Hennenlotter J, Simon P, Knapp J, Hartmann JT, Stenzl A, Serth J, Kuczyk MA. Involvement of decreased Galectin-3 expression in the pathogenesis and progression of prostate cancer. *Prostate* 2008;68(1):72-77
- Merseburger AS, Kuczyk MA. Changing concepts in the surgery of renal cell carcinoma. *World J.Urol.* 2008;26(2):127-133
- Merseburger AS, Kuczyk MA. Der Stellenwert der Targeted-Therapie beim Nierenzellkarzinom. *Urologe A.* 2008;47(10):1303-1310
- Merseburger AS, Matuschek I, Kuczyk MA. Bladder preserving strategies for muscle-invasive bladder cancer. *Curr.Opin.Urol.* 2008;18(5):513-518
- Meyer A, Dörk T, Bogdanova N, Brinkhaus MJ, Wiese B, Hagemann J, Serth J, Bremer M, Bauermann R, Karstens JH, Machtens S. TGFB1 gene polymorphism Leu10Pro (c.29TC), prostate cancer incidence and quality of life in patients treated with brachytherapy. *World J.Urol.* 2008;DOI: 10.1007/s00345-008-0354-0
- Meyer A, Schürmann P, Ghahremani M, Kocak E, Brinkhaus MJ, Bremer M, Karstens JH, Hagemann J, Machtens S, Dörk T. Association of chromosomal locus 8q24 and risk of prostate cancer: A hospital-based study of German patients treated with brachytherapy. *Urol.Oncol.* 2008;DOI: 10.1016/j.urolonc.2008.04.010
- Nagele U, Schilling D, Anastasiadis AG, Walcher U, Sievert KD, Merseburger AS, Kuczyk M, Stenzl A. Minimal-invasive perkutane Nephrolitholapaxie (MIP). *Urologe A.* 2008;47(9):1066, 1068-73
- Oelke M, Baard J, Wijkstra H, de la Rosette JJ, Jonas U, Höfner K. Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur.Urol.* 2008;54(2):419-426
- Oelke M, Michel MC, Höfner K. Deutsche Leitlinien zur Diagnostik des benignen Prostatasyndroms: Was ist neu in 2007? *Urologe A.* 2008;47(2):149-154

- Retz M, Hartmann A, Merseburger A, Olbert P, Stoehr R, Nawroth R. Deutscher Forschungsverbund Blasenkarzinom e.V. Urologe A. 2008;47(9):1141-2, 1144
- Schilling D, Küfer R, Kruck S, Stenzl A, Kuczyk MA, Merseburger AS. Somatostatin-Analoga in der Therapie des fortgeschrittenen hormonrefraktären Prostatakarzinoms: eine Möglichkeit der sekundären Hormonablation? Urologe A. 2008;47(10):1334-1338
- Schilling D, Schlemmer HP, Wagner PH, Böttcher P, Merseburger AS, Aschoff P, Bares R, Pfannenberger C, Ganswindt U, Corvin S, Stenzl A. Histological verification of 11C-choline-positron emission/computed tomography-positive lymph nodes in patients with biochemical failure after treatment for localized prostate cancer. BJU Int. 2008;102(4):446-451
- Schilling D, Winter B, Merseburger AS, Anastasiadis AG, Walcher U, Stenzl A, Nagele U. Die Verwendung von Gelatine-Thrombin-Matrix zum Verschluss des Arbeitskanals bei der nephrostomielosen minimal-invasiven perkutanen Nephrolitholapaxie.. Urologe A. 2008;47(5):601-607
- Schmitto JD, Fatehpur S, Tezval H, Popov AF, Seipelt R, Schönöndube FA, Mirzaie M. Hypothermic renal protection using cold histidine-tryptophan-ketoglutarate solution perfusion in suprarenal aortic surgery. Ann.Vasc.Surg. 2008;22(4):520-524
- Serth J, Tezval H, Peters I, Atschekzei F, Rehm K, Jurk S, Albrecht K, Kuczyk MA, Merseburger AS. Die Methylierung des RASSF1A-Tumorsuppressorgenpromotors. Risikofaktor für die Karzinogenese urologischer Tumoren. Urologe A. 2008;47(9):1117-8, 1120-1
- Stenzl A, Merseburger AS. Radical prostatectomy in advanced-stage and -grade disease: cure, cyto-reduction, or cosmetics? Eur.Urol. 2008;53(2):234-236
- Tezval H, Jurk S, Atschekzei F, Serth J, Kuczyk MA, Merseburger AS. The involvement of altered corticotropin releasing factor receptor 2 expression in prostate cancer due to alteration of anti-angiogenic signaling pathways. Prostate 2009;69(4):443-448
- Tezval H, Merseburger AS, Matuschek I, Machtens S, Kuczyk MA, Serth J. RASSF1A protein expression and correlation with clinicopathological parameters in renal cell carcinoma. BMC Urol. 2008;8:12
- Tezval H, Merseburger AS, Seidler M, Serth J, Kuczyk MA, Oelke M. Expression des „Corticotropin releasing faktor receptors 2“ (CRFR2) in der humanen Prostata. Ein möglicher Ansatzpunkt bei der Therapie der benignen Prostatahyperplasie. Urologe A. 2008;47(9):1079-80, 1082-4
- Tsakiris P, de la Rosette JJ, Michel MC, Oelke M. Pharmacologic treatment of male stress urinary incontinence: systematic review of the literature and levels of evidence. Eur.Urol. 2008;53(1):53-59
- Tsakiris P, Oelke M, Michel MC. Drug-induced urinary incontinence. Drugs Aging 2008;25(7):541-549
- Uckert S, Bazrafshan S, Sonnenberg JE, Kuczyk ME. Effects of Phosphodiesterase Inhibitors on the Contractile Responses of Isolated Human Seminal Vesicle Tissue to Adrenergic Stimulation. J.Sex. Med. 2009;6(2):408-414
- Uckert S, Sormes M, Kedia G, Scheller F, Knapp WH, Jonas U, Stief CG. Effects of phosphodiesterase inhibitors on tension induced by norepinephrine and accumulation of cyclic nucleotides in isolated human prostatic tissue. Urology 2008;71(3):526-530
- Waldkirch E, Uckert S, Schultheiss D, Geismar U, Bruns C, Scheller F, Jonas U, Becker AJ, Stief CG, Hedlund P. Non-genomic effects of androgens on

isolated human vascular and nonvascular penile erectile tissue. *BJU Int.* 2008;101(1):71-5; discussion 75

Waldkirch E, Uckert S, Sigl K, Imkamp F, Langnaese K, Richter K, Jonas U, Sohn M, Stief C, Wolf G, Hedlund P. Expression and distribution of cyclic GMP-dependent protein kinase-1 isoforms in human penile erectile tissue. *J.Sex.Med.* 2008;5(3):536-543

Übersichtsarbeiten

Becker AJ, Uckert S, Stief CG. The basics of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibition in urology. *Urologe A.* 2008;47(12):1582-1587

Kedia GT, Uckert S, Jonas U, Kuczyk MA, Burchardt M. The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. *World J.Urol.* 2008;26(6):603-609

Matuschek I, Merseburger AS, Kuczyk MA. Der Stellenwert der Lymphknoten Chirurgie beim Nierenzellkarzinom. *Urologe A.* 2009;48(1):46-50

Buchbeiträge, Monografien

Oelke M, Roovers JP. Continence: bladder neck vs. mid-urethra. In: Badlani GH. [Hrsg.]: *Continence.* London: Springer, 2009.-S.35-40

Roovers JP, Oelke M. Urinary incontinence: clinical and surgical considerations. In: Stoker Jaap. [Hrsg.]: *Imaging pelvic floor disorders : with 23 tables.*-2. rev. ed.-Berlin: Springer, 2008.-S.187-210-(Medical radiology)

Tröger HD, Günther D, Albrecht K. Forensik - Rechtsmedizinische Aspekte im Fach Urologie. In: Zwergel U, Albrecht K. [Hrsg.]: *Facharztprüfung Urologie : in Fällen, Fragen und Antworten.*-1. Aufl.-München u.a.: Elsevier, Urban & Fischer, 2008.-S.397-401

Tröger HD, Günther D, Albrecht K. Leitsituation: Rechtsmedizinische Aspekte im Fach Urologie. In: Zwergel U. [Hrsg.]: *Facharztprüfung Urologie : in Fällen, Fragen und Antworten.*-München u.a.: Elsevier, Urban und Fischer, 2008.

Abstracts

2008 wurden 35 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Stefan Ückert (PD Dr. rer. biol. hum): Die Phosphodiesterase (PDE) Isoenzyme und Stickoxid-Synthasen (NOS) der humanen Vaginalwand - Eine funktionelle, immunhistochemische und molekularbiologische Studie.

Promotionen

Inga Peters (Dr. med.): Die Alters- und adipositasabhängige Akkumulation der Promotormethylierung des RASSF1A Tumorsuppressorgens im Normalgewebe der Niere indiziert eine Beteiligung an der frühen Tumorgenese des Nierenzellkarzinoms.

Florian Imkamp (Dr. med.): Gen Rearrangement Analyse in paraffinisierten Schilddrüsen-Geweben: Stanzylinder-Mikrodissektion und artifizielle RET/PTC 1-12 Transkripte.

Vicky Ehlers (Dr. med. dent): cAMP- und cGMP-spezifische Phosphodiesterase (PDE) Enzyme in der Kontrolle der glatten Muskulatur der humanen Vagina - Eine funktionelle und immunhistochemische Studie.

Rainer Kühn (Dr. med.): In vitro -Effekte selektiver Phosphodiesterase (PDE) Inhibitoren auf die glatte Muskulatur des humanen Ureters.

Vivian Nüser (Dr. med. dent.): In vitro-Untersuchungen zur Relevanz der Stickoxid (NO) cGMP

- Kaskade in der Kontrolle der glatten Muskulatur der humanen Vagina: Eine funktionelle und immunhistochemische Studie.

Wissenschaftspreise

Axel Stuart Merseburger (Dr. med.): 3. Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Urologie zum Thema: Meatus Mobilisation (MEMO) zur Korrektur distaler Hypospadien: Technik, Ergebnisse und Langzeit Follow-up.

Stefan Ückert (PD Dr. rer. biol. hum): EUGEN-REHFISCH-PREIS (EUGEN-REHFISCH Medaille) des FORUM URODYNAMICUM e.V zum Thema 'cAMP- und cGMP-degradierende Phosphodiesterase (PDE)-Isoenzyme in der humanen Detrusormuskulatur - Eine immunhistochemische und funktionelle Studie'.

Stefan Ückert (PD Dr. rer. biol. hum): 1. Posterpreis der Vereinigung Norddeutscher Urologen (VNU) e.V zum Thema 'Phosphodiesterase (PDE)5 - Inhibitoren in der Pharmakotherapie des Benignen Prostatasyndroms - wirken sie auch auf die Harnblase?'

Stipendien

Merseburger, Axel (Dr. med.): Rudolf Hohenfellner Reisefonds.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Axel Stuart Merseburger (Dr. med.): Mitglied der Guidelinesgruppe: „Renal Cancer“ der European Association of Urology Mitglied der Guidelinesgruppe: „Muscle-invasive and metastatic bladder cancer“ der European Association of Urology Managing Editor des World Journals of Urology seit 07/2008 Schriftführer des Vereins: "Deutscher Forschungsverbund Blasenkarzinom e.V. .

Thomas RW Herrmann (Dr. med.): Fachgutachter der DKG, Onkoziert, Fachexperte. Zertifizierungs-

prozessbegleitung eines Prostatakarzinomzentrums. Managing Editor World Journal of Urology Reviewer 2009 in folgenden Journals: World Journal of Urology, J Endourology, Urology und Urologe A .

Kuczyk, Markus Antonius (Prof. Dr. med.): Mitwirkung in: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) American Urological Association (AUA) European Association of Urology (EAU) European Society for Urological Research (ESUR) Norddeutsche Gesellschaft für Urologie (VNU) Internationale Arbeitsgemeinschaft „Innovators in Urology“ Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) Deutsche Krebsgesellschaft Organgruppe Hodentumoren der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft Hodentumoren (AUO + AIO) Board Member der European Society for Oncological Urology (Gründungsmitgliedschaft) European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG) "Astra Zeneca" - Advisory Board Prostatakarzinom Guideline – Gruppe "Nierenzellkarzinom" der European Association of Urology (EAU) Guideline – Gruppe „Muskelinvasives Harnblasenkarzinom“ der European Association of Urology (EAU) Incontinence Society (ICS); Tätigkeit als Reviewer: British Journal of Cancer International Journal of Cancer European Urology World Journal of Urology Pathobiology British Journal of Urology Urology Lancet Oncology Journal of Urology Indian Journal of Urology Brazilian Journal of Urology Histology and Histopathology .

Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Jürgen Klempnauer

Tel. 0511 / 532-6534 • E-Mail:klempnauer.juergen@mh-hannover.de • www2.mh-hannover.de:4457/ach.html

Forschungsprofil

Der Forschungsschwerpunkt der Klinik liegt im transplantationsimmunologischen Bereich. Bearbeitet werden Fragestellungen zur Bedeutung des nach Transplantation bei allen Patienten auftretenden Chimärismus sowie zur Toleranzinduktion nach Organtransplantation solider Organe. Diese Untersuchungen werden sowohl an transplantierten Patienten als auch in verschiedenen Kleintiermodellen durchgeführt. Hiermit verbunden sind immungenetische Untersuchungen der Versuchstierspezies Ratte, die in der experimentellen Transplantationsforschung neben der Maus eine besondere Rolle spielt.

Ein weiteres Haupt-Forschungsgebiet der Abteilung stellen Untersuchungen zur Immunologie, Physiologie und Infektsicherheit nach diskordanter Xenotransplantation dar. Diese durch die DFG geförderten Arbeiten (Forschergruppe Xenotransplantation [FOR 535]) werden mittels geeigneter in vitro-Laborexperimente, sowie mittels Untersuchungen in ex-vivo Perfusionskreisläufen durchgeführt.

Ein weiteres Forschungsgebiet der Klinik stellt die Durchführung klinischer Studien zur Erprobung neuer Immunsuppressiva und Antiinfektiva dar.

Forschungsprojekte

Analyse xenogener Gerinnungsstörungen nach ex-vivo Perfusion unmodifizierter oder transgener porciner Nieren mir humanem Blut.

Einleitung

Die allogene Organtransplantation ist mittlerweile eine etablierte Methode zur Therapie des terminalen Endorgan-Versagens. Derzeit besteht eine mittelfristig wohl unüberwindbare Differenz zwischen der Anzahl der benötigten und der Anzahl der tatsächlich verfügbaren Spenderorgane. Eine Lösung dieses Problems könnte die diskordante Xenotransplantation porciner Organe darstellen.

Neben immunologischen Problemen und Fragen der Infektionssicherheit bestehen molekulare Inkompatibilitäten zwischen Schwein und Mensch. Als bedeutender Faktor sind hier Gerinnungsstörungen mit u.a. Bildung von Thrombosen im Transplantat zu nennen. Diese können zu Funktionsverlust und Untergang des Transplantates oder sogar zum Tod des Empfängers führen.

Gegenstand dieses DFG-geförderten Projektes sind Untersuchungen zur Patho-physiologie der xenogenen Gerinnungsstörung unter Verwendung eines ex-vivo-Perfusionsmodells (Abb. 1).

Methoden

Es wurden deutsche Landrasse-Schweine im Alter von 3 Monaten mit einem durchschnittlichen Ge-

wicht von 24 Kilogramm (+ 4 kg) verwendet. Die Tiere wurden im Institut für Tierzucht in Mariensee, Neustadt, für Versuchszwecke gezüchtet. Die Entnahme der porcinen Nieren wurde in Vollnarkose durchgeführt. Die Anästhesie wurde intravenös mit Propofol eingeleitet und nach Intubation als Kombinationsanästhesie standardisiert mit O₂, Isofluran, Fentanyl und Pancuronium fortgeführt. Nach Hautinzision und medianer Laparotomie wurde der linke Leberlappen mobilisiert, die Aorta im Oberbauch zur Darstellung gebracht und mittels Anschlingen markiert. Danach wurden die Aorta und die Vena cava im Unterbauch bis zur Bifurkation präpariert. Vor Perfusionsbeginn wurde die Aorta im

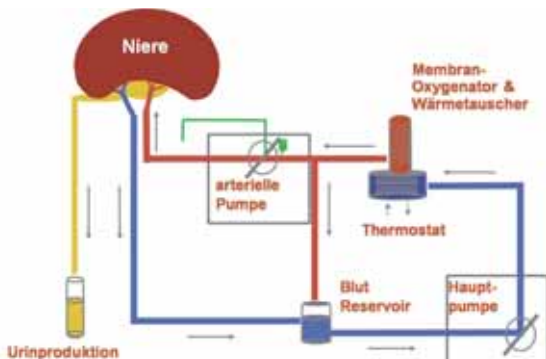


Abb. 1

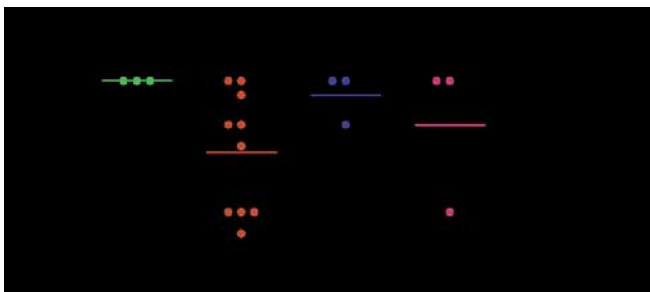


Abb. 2

Oberbauch abgeklemmt, nach Pulskontrolle im Unterbauch erfolgte die Kanülierung der Aorta mit sofortiger In-Situ-Schwerkraft-Perfusion mit 4°C kalter Histidin-Ketoglutarat-Konservierungslösung (HTK, Fa. Köhler, Bensheim). Nach der Schwerkraftperfusion mit 2000 ml HTK erfolgte die Exzision beider Nieren und Lagerung in 4°C kalter steriler 0,9 % NaCl-Lösung bis zum Anschluss an den Perfusionskreislauf. Diese so genannte kalte Ischämiezeit betrug im Mittel 60 Minuten (+15 Minuten).

Die Untersuchungen wurden in einem Ex-Vivo-Perfusionskreislaufes durchgeführt (Abb. 1). Im Hauptkreislauf zirkulierte das Blut mit 500 ml/min. Es wurde ein Baby-Oxygenator (CB3381) mit Wärmetauschereinheit der Fa Medtronic verwendet. Die Perfusion erfolgte über zwei Doppel-Rollenpumpen der Firma Stöckert. Bei Aufbau des Kreislaufs kamen ausschließlich Materialien mit Heparin beschichteten Oberflächen (Carmeda) der Firma Medtronic zum Einsatz (Reservoir, Oxygenator, PVC-Schläuche und Verbinder). Die kontinuierliche Messung der Drücke, des Flusses und die Berechnung des renal vaskulären Widerstandes (RVR) erfolgte über einen angeschlossenen Computer mittels selbstentwickelter Steuerungssoftware, die auf LabView 7.0 basiert (National Instruments, USA).

Im Oxygenator wurde das Blut über ein externes Hyperthermie-Gerät erwärmt und mit Sauerstoff, Kohlenstoffdioxid und Raumluft versetzt (Abb.1).

Zu den Zeitpunkten 0, 5, 15, 30, 60, 120, 180 und 240 Minuten wurden Blutproben aus dem Kreislauf entnommen und u.a. die folgenden Parameter gemessen: Fibrinogen, D-Dimere, TAT, Antithrombin, Plasminogen, Protein C.

Nach der Perfusion wurden Gewebeproben für die Immunhistologie, für die histologische Begutachtung der Nieren und die Quantifizierung der Thrombosen entnommen. Die entnommenen Gewebeproben wurden für die Immunhistologie sofort nach Perfusionsende in flüssigem Stickstoff getaucht und anschließend in der Gefriertruhe bei -80°C gelagert. Die Gewebeproben für die histologische Begutachtung und Thrombosenquantifizierung wurden in 4 %igen Formalin fixiert. Nach erfolgter Fixierung wurden die Gewebeproben in Paraffin eingebettet und 2 µm dicke Schnitte angefertigt, die mit Hämatoxylin-Eosin (HE) angefärbt wurden.

Die Gewebeproben für die Immunhistologie wurden in Tissue Tek O.C.T. (Fa. Sakura Zoeterwoude, Niederlande) einbettet und 9 µm dicke Schnitte mit dem Kryostat (Kryostat 1720, Fa Leitz) angefertigt. Die Färbung der Schnitte erfolgte in standardisierter indirekter 2-Schritt-Färbetechnik. Als Primär-Antikörper wurde ein gegen C3a gerichteter, monoklonaler Maus-anti-Human-Antikörper eingesetzt. Als Sekundär-Antikörper kam ein Peroxidase-konjugierter Ziege-anti-Maus-Antikörper mit dem Verstärkungssystem Envision zum Einsatz. DAB wurde als chromogenes Substrat (DAKO) vor Gegenfärbung mit Hämalun eingesetzt.

Ergebnisse (Auszüge)

Die Perfusionsdauer wurde für jedes einzelne Experiment gemessen und die Mittelwerte und Standardabweichung für jede der experimentellen Gruppen (Autolog, Xenogen, Nitroprussid, Prostazyklin und APC) berechnet.

Die Perfusion von Schweinenieren mit autologem Schweineblut war für 240 Minuten in allen drei Experimenten möglich. Bei den Perfusionsexperimenten mit Humanblut ohne pharmakologische Intervention zeigten sich Perfusionsdauern von 30 bis 240 Minuten. Die durchschnittliche Perfusionsdauer betrug 126 (+78) Minuten. Bei der Perfusion von porcinen Nieren mit Humanblut und dem Zusatz von Nitroprussid war die Perfusion in einem Experiment für 180 und in zwei Experimenten für 240 Minuten möglich. Die durchschnittliche Perfusionsdauer in der Nitroprussid-Gruppe betrug 220 (+28) Minuten. Bei Perfusion unter Zugabe von Prostazyklin war die Perfusion bei einem Experiment für 60 Minuten möglich und bei zwei Experimenten für 240 Minuten möglich. Insgesamt ergab sich eine durchschnittliche Perfusionsdauer von 180 (+85) Minuten in der Prostazyklin-Gruppe. Bei den Experimenten der APC-Gruppe zeigte sich eine Perfusionsdauer von 240 Minuten in allen drei Experimenten. (Abb. 2)

Die aus dem Perfusionskreislauf entnommenen Blutproben wurden auf die Gerinnungsparameter D-Dimere und TAT als Zeichen für eine Gerinnungsaktivierung und die Parameter Fibrinogen und Antithrombin als Marker für einen Verbrauch untersucht.

Autologe Perfusion (Abb. 3)

Die D Dimere lagen im Perfusat vor dem Anschluß der Niere bei 194 µg/l. Im Verlauf zeigten sich

Werte zwischen 191 µg/l (15 Minuten) und 369 µg/l (240 Minuten). Bei den TAT ergaben sich Werte von 31 µg/l für den Zeitpunkt 0 Minuten. Während der Nierenperfusion lagen die TAT zwischen 34 µg/l (5 Minuten) und 48 µg/l (240 Minuten). Für Fibrinogen betrug der gemessene Wert 1,04 g/l vor der Perfusion. Nach Beginn der Perfusion wurde Fibrinogen-Spiegel zwischen 1,14 g/l (180 Minuten) und 1,31 g/l gemessen (120 Minuten). Die Antithrombin-Aktivität im Perfusat vor Beginn der Perfusion betrug 47 U/l. Nach Perfusionsbeginn lag die Antithrombinaktivität zwischen 45 U/l (240 Minuten) und 57 U/l (15 Minuten).

Xenogene Perfusion (Abb.3)

Die D Dimere lagen im Perfusat vor dem Anschluß der Niere bei 149 µg/l. Im Verlauf zeigten sich Werte zwischen 141 µg/l (15 Minuten) und 16162 µg/l (240 Minuten). Bei den TAT ergaben sich Werte von 40 µg/l für den Zeitpunkt 0 Minuten. Während der Nierenperfusion lagen die TAT zwischen 47 µg/l (5 Minuten) und 600 µg/l (240 Minuten). Für Fibrinogen betrug der gemessene Wert 1,28 g/l vor der Perfusion. Nach Beginn der Perfusion wurde Fibrinogen-Spiegel zwischen 0,78 g/l (240 Minuten) und 1,29 g/l gemessen (5 Minuten). Die Antithrombin-Aktivität im Perfusat vor Beginn der Perfusion

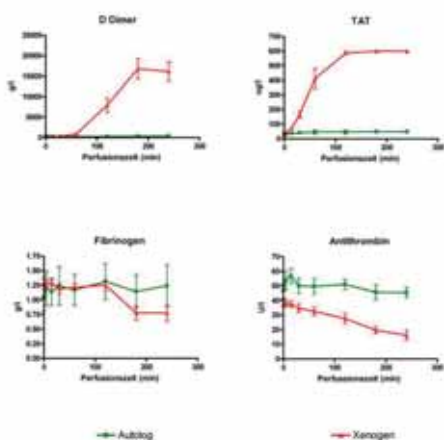


Abb. 3

betrug 38 U/l. Nach Perfusionsbeginn lag die Antithrombinaktivität zwischen 16 U/l (240 Minuten) und 38 U/l (5 Minuten).

Schlussfolgerungen

Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob die xenogene Gerinnungsstörung sich in einem Ex-vivo-Perfusionskreislauf reproduzierbar abbilden lässt.

Die Perfusionsdauer bei den autologen und den xenogenen Perfusionen zeigte erhebliche Unterschiede. Während bei den autologen Perfusionen bei allen Experimenten die maximale Perfusionsdauer von 240 Minuten erreicht wurde, zeigten die xenogenen Perfusionen schwankende Perfusionszeiten von 30 bis 240 Minuten. Diese stark variierenden Perfusionszeiten sind wahrscheinlich auf im System stattfindende Abstoßungsvorgänge zurückzuführen.

Um die Frage beantworten zu können, ob die xenogene Gerinnungsstörung in einem Ex-vivo-Perfusionsmodell abgebildet werden kann, wurden zunächst die Perfusionen von porcinen Nieren mit autologem Blut mit Xenoperfusionen ohne weitere pharmakologische Intervention verglichen, bei denen porcine Nieren mit Humanblut perfundiert wurden. Die autologen Perfusionen zeigten keine deutliche Erhöhung der Aktivierungsmarker wie TAT und D-Dimere und ein Verbrauch von Fibrinogen und Antithrombin war nicht nachweisbar.

Im Gegensatz dazu kam es bei den Xenoperfusionen zu einem deutlichen Anstieg der D-Dimere und TAT, sowie zu einem starken Abfall von Fibrinogen und Antithrombin. Diese Veränderungen der Gerinnungsparameter im Vergleich zwischen autologer und xenogener Nierenperfusion zeigen deutlich, dass die auftretende Gerinnungsstörung durch den Kontakt von porcinem Blut mit humanem Endothel bedingt ist und nicht artifiziell durch das Perfusionssystem. Da nur bei den Xenoperfusionen die Merkmale einer xenogenen Gerinnungsstörung wie starker Anstieg von D-Dimere und TAT sowie Verbrauch von Fibrinogen und AT zusammen mit mikrovaskulären Thrombosen auftraten, lässt sich daraus ableiten, dass die xenogene Gerinnungsstörung in einem Ex-vivo-Perfusionsmodell abgebildet werden kann.

■ Projektleitung: t.b.a.; Kooperationspartner: Tiede, Andreas (Dr. med.), (Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation); Friedrich, Lars (Dr. med.), (Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin); Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Rolle regulatorischer T-Zellen bei der Entwicklung von donorspezifischen Adaptationsmechanismen nach klinischer Organtransplantation

■ Projektleitung: R. Schwinzer, F. Vondran; Förderung: DFG-Sonderforschungsbereich 738, Teilprojekt B1

Targeting of costimulatory pathways for the control of human anti-pig cellular immune responses

■ Projektleitung: R. Schwinzer; Förderung: DFG Transregio Forschergruppe „Xenotransplantation“, FOR 535, Projekt VI

Evaluation of the biologic activity of transgenes in genetically engineered porcine cells and tissues

■ Projektleitung: R. Schwinzer; Förderung: EU, Integrated Project „Xenome“ (LSHB-CT-2006-037377)

Bedeutung der 77C®G Mutation im CD45 Gen des Menschen als Risikofaktor für Autoimmunerkrankungen

■ Projektleitung: R. Schwinzer; Kooperationspartner: U. Martin (HTTG, Leibniz-Forschungslaboratorien); Förderung: DFG-Normalverfahren, Schw437/2

Investigation of host immune responses after transplantation of embryonic stem cells in a mouse model of acute myocardial ischemia

■ Projektleitung: R. Schwinzer; Förderung: U. Martin (HTTG, Leibniz-Forschungslaboratorien)

Kongene Rattenstämme für den NK Komplex als Modell zur funktionellen Charakterisierung genetischer Polymorphismen von NK Rezeptoren

■ Projektleitung: Raber, K; Förderung: DFG, Graduiertenkolleg „Charakterisierung pathophysiologischer Versuchstiermodelle – funktionelle und genetische Analysen“

Verhinderung der Transplantatpankreatitis und Verbesserung der Allograftfunktion durch Induktion der Hämoxigenase-1

■ Projektleitung: Becker T, Meyer zu Vilsendorf A; Förderung: Stiftung Zuckerkrankes Kind und Firma Novartis

rhTSH(Thyrogen)-Studie I (2006-2007): „Primärbehandlung differenzierter Schilddrüsenkarzinome – Pharmakoökonomie des verkürzten Behandlungsprotokolls der MHH – eine Patientenbeobachtung im < 500 Tage follow-up

■ Projektleitung: Prof. Dr. GFW Scheumann

An open, randomised multicentre clinical study to compare the safety and efficacy of Tacrolimus and minimal steroids in combination with either a monoclonal anti-IL2R antibody (Daclizumab) or Mycophenolate Mofetil in Liver Allograft Transplantation

■ Projektleitung: T. Becker; Förderung: Astellas

Analysis of xenogenic activation of the human coagulation system in xeno-perfused porcine kidneys and lungs

■ Projektleitung: Winkler M; Kooperationspartner: Friedrich L, Thiede A; Förderung: DFG, Transregio Forschergruppe Xenotransplantation FOR 535, Teilprojekt IV

Untersuchungen zur Inhibition des Ischaemie/Reperfusionsschadens durch FTY 720 nach syngener Nierentransplantation im Kleintiermodell

■ Projektleitung: Kaudel Ph., Winkler M; Förderung: Fa. Novartis

Moxifloxacin zur Behandlung intraabdomineller Abszesse

■ Projektleitung: Winkler M, Scheumann, G; Förderung: Fa. Bayer

Daptomycin zur Prophylaxe postoperativer Wundinfekte und Septikämien nach Portkatheter-Implantation

■ Projektleitung: Kaudel P; Winkler M; Förderung: Fa. Novartis

Untersuchungen zur Expression von Cytokin-, Adhäsion- und Apoptose kodierenden Genen nach isogener und allogener Herztransplantation in der Ratte

■ Projektleitung: Bektas H; Kooperationspartner: Lehrstuhl für Pharmako- und Toxikogenomik der Medizinischen Hochschule Hannover; Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin – Fraunhofer Institut; Förderung: HILF I

Untersuchungen zur Expression von Cytokin-, Adhäsion- und Apoptose kodierenden Genen nach isogener und allogener Herztransplantation in der Ratte

■ Projektleitung: Bektas H; Kooperationspartner: Borlak J (Lehrstuhl für Pharmako- und Toxikogenomik der Medizinischen Hochschule Hannover; Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin – Fraunhofer Institut); Förderung: HILF

Pseudochimerism by MHC class II allo-antigens as tolerizing strategy in organ transplantation: non TC ablative BMT conditioning and its ability to ensure tolerance

■ Projektleitung: Jäger M; Förderung: Novartis

Die Rolle der Expression leberspezifischer Transkriptionsfaktoren für die Tumorbilogie, metabolische Kompetenz und Differenzierung hepatischer Metastasen leberfremder Primärtumoren

■ Projektleitung: Dr. F. Lehner; Kooperationspartner: Prof. Dr. J. Borlak (Lehrstuhl für Pharmako- und Toxikogenomik der Medizinischen Hochschule Hannover, Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin – Fraunhofer Institut); ; Förderung: Fa. Novartis

A facilitated access program to provide Everolimus for maintenance for patients completing therapy in RAD trials in solid organ transplantation (CRad 158)

■ Projektleitung: T. Becker, M. Neipp; Förderung: Novartis

The use of Daclizumab (Zenapax®) and Mycophenolate Mofetil (CellCept®) in Combination with Corticosteroids and Neoral® (low dose versus withdrawal) to optimize renal function in recipients of renal (Caesar extension)

■ Projektleitung: T. Becker, M. Neipp; Förderung: Hoffmann La Roche

Multicenter, Randomized, Partially- Blinded study of the safety and Efficacy of FTY 720 Combined with Corticosteroids and full or Reduced- Dose Neoral in de Novo Adult Renal Transplant Recipients

■ Projektleitung: T. Becker, M. Neipp; Förderung: Novartis

Offene randomisierte, kontrollierte Mehrfachdosis- Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von BMS-224818 als Teil eines Vierfach- Medikamentschemas bei Erstnieren- transplantatempfängern

■ Projektleitung: T. Becker, M. Neipp; Förderung: Bristol Myers Squibb

Originalpublikationen

- Bara C, Pi L, Haverich A, Winkler M, Pichlmaier M. Echocardiography in leiomyomatosis of the uterus: how to guide your surgeon. *Clin.Res.Cardiol.* 2008;97(2):135-138
- Becker T, Foltys D, Bilbao I, D'Amico D, Colledan M, Bernardos A, Beckebaum S, Isoniemi H, Pirenne J, Jaray J, MARSILEA Study Group. Patient outcomes in two steroid-free regimens using tacrolimus monotherapy after daclizumab induction and tacrolimus with mycophenolate mofetil in liver transplantation. *Transplantation* 2008;86(12):1689-1694
- Becker T, Mevius I, de Vries DK, Schaapherder AF, Zu Vilsendorf AM, Klempnauer J, Frölich JC, Tsikas D. The L-arginine/NO pathway in end-stage liver disease and during orthotopic liver and kidney transplantation: Biological and analytical ramifications. *Nitric Oxide* 2009;20(1):61-67
- Beckmann JH, Jackobs S, Klempnauer J. Arterial Reconstruction in Kidney Transplantation. *Transplantationsmedizin* 2008;20(1):2-7
- Boozari B, Bahr MJ, Kubicka S, Klempnauer J, Manns MP, Gebel M. Ultrasonography in patients with Budd-Chiari syndrome: diagnostic signs and prognostic implications. *J.Hepatol.* 2008;49(4):572-580
- Ciesek S, Helfritz FA, Lehmann U, Becker T, Strassburg CP, Neipp M, Ciner A, Fytilli P, Tillmann HL, Manns MP, Wedemeyer H. Persistence of occult hepatitis B after removal of the hepatitis B virus-infected liver. *J.Infect.Dis.* 2008;197(3):355-360
- Frystyk J, Ritzel RA, Maubach J, Büsing M, Lück R, Klempnauer J, Schmiegel W, Nauck MA. Comparison of pancreas-transplanted type 1 diabetic patients with portal-venous versus systemic-venous graft drainage: impact on glucose regulatory hormones and the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2008;93(5):1758-1766
- Grannas G, Neipp M, Hoeper MM, Gottlieb J, Lück R, Becker T, Simon A, Strassburg CP, Manns MP, Welte T, Haverich A, Klempnauer J, Nashan B, Strüber M. Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation* 2008;85(4):524-531
- Grundmann RT, Hermanek P, Merkel S, Germer CT, Grundmann RT, Hauss J, Henne-Bruns D, Herfarth K, Hermanek P, Hopt UT, Junginger T, Klar E, Klempnauer J, Knapp WH, Kraus M, Lang H, Link KH, Löhe F, Merkel S, Oldhafer KJ, Raab HR, Rau HG, Reinacher-Schick A, Ricke J, Roder J, Schäfer AO, Schlitt HJ, Schön MR, Stippel D, Tannapfel A, Tatsch K, Vogl TJ, Arbeitsgruppe Workflow Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome - Workflow. *Zentralbl.Chir.* 2008;133(3):267-284
- Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ, Tillmann HL, Rifai K, Klempnauer J, Wedemeyer H, Manns MP, Schneider AS. Prognostic implications of lactate, bilirubin, and etiology in German patients with acute liver failure. *Clin.Gastroenterol.Hepatol.* 2008;6(3):339-345
- Hertz S, Rothamel T, Skawran B, Giere C, Steineemann D, Flemming P, Becker T, Flik J, Wiese B, Soudah B, Kreipe H, Schlegelberger B, Wilkens L. Losses of chromosome arms 4q, 8p, 13q and gain of 8q are correlated with increasing chromosomal instability in hepatocellular carcinoma. *Pathobiology* 2008;75(5):312-322

- Hoechst B, Ormandy LA, Ballmaier M, Lehner F, Krüger C, Manns MP, Greten TF, Korangy F. A new population of myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients induces CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T cells. *Gastroenterology* 2008;135(1):234-243
- Hooman N, Rifai K, Hadem J, Vaske B, Philipp G, Priess A, Klempnauer J, Tillmann HL, Manns MP, Rosenau J. Antibody to hepatitis B surface antigen trough levels and half-lives do not differ after intravenous and intramuscular hepatitis B immunoglobulin administration after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14(4):435-442
- Kirchner GI, Tischendorf JJ, Bleck J, Wagner S, Caselitz M, Klempnauer J, Manns MP, Gebel M. Perihilar lymph nodes in patients with primary sclerosing cholangitis with and without cholangiocellular carcinoma. *Scand.J.Gastroenterol.* 2008;43(11):1366-1370
- Kleine M, Schrem H, Borlak J, Klempnauer J. Clinical versatility of porcine hepatocytes in the light of interspecies differences in cytochrome P450 regulation and expression. *Xenotransplantation* 2008;15(4):208-217
- Lambracht-Washington D, Moore YF, Wonigeit K, Lindahl KF. Structure and expression of MHC class Ib genes of the central M region in rat and mouse: M4, M5, and M6. *Immunogenetics* 2008;60(3-4):131-145
- Lehner F, Becker T, Klempnauer J, Borlak J. Gender-incompatible liver transplantation is not a risk factor for patient survival. *Liver Int.* 2009;29(2):196-202
- Margreiter R, Klempnauer J, Neuhaus P, Muehlbacher F, Boesmueller C, Calne RY. Alemtuzumab (Campath-1H) and tacrolimus monotherapy after renal transplantation: results of a prospective randomized trial. *Am.J.Transplant.* 2008;8(7):1480-1485
- Mattner F, Kola A, Fischer S, Becker T, Haverich A, Simon A, Suerbaum S, Gastmeier P, Weissbrodt H, Strüber M. Impact of Bacterial and Fungal Donor Organ Contamination in Lung, Heart-Lung, Heart and Liver Transplantation. *Infection* 2008;36(3):207-212
- Meyer D, Seth S, Albrecht J, Maier MK, du Pasquier L, Ravens I, Dreyer L, Burger R, Gramatzki M, Schwinzer R, Kremmer E, Foerster R, Bernhardt G. CD96 interaction with CD155 via its first Ig-like domain is modulated by alternative splicing or mutations in distal Ig-like domains. *J.Biol.Chem.* 2009;284(4):2235-2244
- Petersen C, Harder D, Abola Z, Alberti D, Becker T, Chardot C, Davenport M, Deutschmann A, Khelif K, Kobayashi H, Kvist N, Leonhardt J, Melter M, Pakarinen M, Pawlowska J, Petersons A, Pfister ED, Rygl M, Schreiber R, Sokol R, Ure B, Veiga C, Verkade H, Wildhaber B, Yerushalmi B, Kelly D. European biliary atresia registries: summary of a symposium. *Eur.J.Pediatr.Surg.* 2008;18(2):111-116
- Petersen C, Harder D, Melter M, Becker T, Wasielewski RV, Leonhardt J, Ure BM. Postoperative high-dose steroids do not improve mid-term survival with native liver in biliary atresia. *Am.J.Gastroenterol.* 2008;103(3):712-719
- Ramackers W, Friedrich L, Tiede A, Bergmann S, Schuettler W, Schuerholz T, Mengel M, Goudeva L, Ganser A, Klempnauer J, Piepenbrock S, Winkler M. Effects of pharmacological intervention on coagulopathy and organ function in xenoperfused kidneys. *Xenotransplantation* 2008;15(1):46-55
- Schmidt HH, Tietge UJ, Buettner J, Barg-Hock H, Offner G, Schweitzer S, Dedoussis GV, Rodeck B,

Kallfelz HC, Schlitt HJ, Oldhafer K, Klempnauer J. Liver transplantation in a subject with familial hypercholesterolemia carrying the homozygous p.W577R LDL-receptor gene mutation. *Clin.Transplant.* 2008;22(2):180-184

Schwarz A, Hiss M, Gwinner W, Becker T, Haller H, Keberle M. Course and relevance of arteriovenous fistulas after renal transplant biopsies. *Am.J.Transplant.* 2008;8(4):826-831

Skawran B, Steinemann D, Becker T, Buurman R, Flik J, Wiese B, Flemming P, Kreipe H, Schlegelberger B, Wilkens L. Loss of 13q is associated with genes involved in cell cycle and proliferation in dedifferentiated hepatocellular carcinoma. *Mod.Pathol.* 2008;21(12):1479-1489

Skawran B, Steinemann D, Weigmann A, Flemming P, Becker T, Flik J, Kreipe H, Schlegelberger B, Wilkens L. Gene expression profiling in hepatocellular carcinoma: upregulation of genes in amplified chromosome regions. *Mod.Pathol.* 2008;21(5):505-516

Strassburg CP, Lehner F, Kreipe HH. Clinical Challenges and Images in GI. *Gastroenterology* 2009;136(2):406, 732

Volkman X, Anstaett M, Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ, Lehner F, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Bantel H. Caspase activation is associated with spontaneous recovery from acute liver failure. *Hepatology* 2008;47(5):1624-1633

Wedemeyer J, Schneider A, Manns MP, Jackobs S. Endoscopic vacuum-assisted closure of upper intestinal anastomotic leaks. *Gastrointest.Endosc.* 2008;67(4):708-711

Weismüller TJ, Prokein J, Becker T, Barg-Hock H, Klempnauer J, Manns MP, Strassburg CP. Prediction of survival after liver transplantation by pre-

transplant parameters. *Scand.J.Gastroenterol.* 2008;43(6):736-746

Übersichtsarbeiten

Schrem H, Till N, Becker T, Bektas H, Manns MP, Strassburg CP, Klempnauer J. Langzeit-Outcome nach Lebertransplantation. *Chirurg* 2008;79(2):121-129

Strassburg CP, Bahr MJ, Becker T, Klempnauer J, Manns MP. Fortschritte in der Immunsuppression. *Chirurg* 2008;79(2):149-156

Buchbeiträge, Monografien

Klempnauer J, Lehner F. Nonkolorektale Lebermetastasen. In: Gnant M, Schlag PM. [Hrsg.]: *Chirurgische Onkologie : Strategien und Standards für die Praxis.*-1. Aufl.-Wien:Springer Wien, 2008.-S.215-219

Abstracts

2008 wurden 50 Abstracts publiziert.

Promotionen

Poehnert.Daniel: Etablierung eines voll MHC inkompatiblen Rattenmodells zur Induktion einer chronischen Transplantatdysfunktion - Untersuchung der Pathomechanismen.

Klinik für Dermatologie und Venerologie

■ Direktor: Prof. Dr. Alexander Kapp

Tel.: 0511 / 9246-232 • E-Mail: kapp.alexander@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/dermatologie.html

Forschungsprofil

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Klinik für Dermatologie und Venerologie liegt in der Untersuchung von entzündlichen Hautkrankheiten, allergischen Erkrankungen und von Tumorerkrankungen der Haut. Dieses spiegelt sich wieder sowohl in der Bearbeitung von grundlagenorientierten Forschungsprojekten, die zum größeren Teil von der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Normalverfahren, im Sonderforschungsbereich 566 und im 2006 gegründeten DFG Graduiertenkolleg „Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut“ (Sprecher: Prof. Dr. T. Werfel) gefördert werden, als auch in einer Reihe von klinischen Projekten mit unterschiedlicher Förderung. Insbesondere Ekzemerkrankungen (atopische Dermatitis, allergisches Kontaktekzem), aber auch die Urtikaria, Psoriasis, bullöse Autoimmundermatosen sowie zum Vergleich auch respiratorische allergische Erkrankungen werden in diesen Untersuchungen angesprochen. Im April 2008 wurde in der Klinik für Dermatologie und Venerologie die Forschungsabteilung „Immundermatologie und experimentelle Allergologie“ gegründet, in der ein Teil der genannten Forschungsprojekte schwerpunktmäßig bearbeitet wird (siehe auch dort). Im Bereich der Dermatoonkologie steht das maligne Melanom im Mittelpunkt der wissenschaftlichen Untersuchungen.

Forschungsprojekte

Forschungsschwerpunkt: Neuroimmune Interaktionen bei allergisch entzündlichen Erkrankungen

Die atopische Dermatitis (AD) wird durch akute und chronische Ekzeme, eine Hyperreagibilität der kutanen Nervenfasern und einen stark ausgeprägten und oftmals therapieresistenten Pruritus charakterisiert. Immunologisch spielen T-Lymphozyten, eosinophile Granulozyten und dendritische Zellen bei der Entzündung der AD eine wichtige Rolle. Die neuronale Plastizität der AD wird durch eine erhöhte Dichte und gesteigerte Aktivität peripherer Nervenfasern charakterisiert. Das interaktive Zusammenspiel zwischen Immunsystem und Nervensystem ist hierbei bis heute nicht eindeutig geklärt. Neurotrophine und Neuropeptide, zu denen Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) und Substanz P (SP) gehören, werden von uns als wesentliche Vermittler in dieser multidirektionalen Kommunikation postuliert. In den letzten Jahren konnte in unserer Arbeitsgruppe am Beispiel von BDNF diese neuroimmune Interaktion bei der AD und der allergischen Rhinitis (AR) näher definiert werden. Wir konnten zeigen, dass die Neurotrophine BDNF und NGF bei Patienten mit AD im Serum/Plasma erhöht nachweisbar sind im Vergleich zu Hautgesunden (Raap et al., J Allergy Clin Immunol 2005) und Patienten mit Psoriasis vulgaris (Raap et al., Allergy 2006). BDNF-Rezeptoren wie der tyrosinkinase-

(trk)B- und pan-neurotrophin-Rezeptor (p75NTR) werden verstärkt auf eosinophilen Granulozyten von AD Patienten exprimiert, im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Raap et al., J Allergy Clin Immunol 2005). Ferner moduliert BDNF die funktionelle Aktivität von eosinophilen Granulozyten mit Inhibition der Apoptose und Induktion der Chemotaxis. Diese funktionellen Effekte von BDNF konnten wir interessanterweise nur bei eosinophilen Granulozyten von atopische Dermatitis-Patienten und nicht bei Nichtatopikern nachweisen (Raap et al., J Allergy Clin Immunol 2005). Basierend auf unseren Vordaten entwickelten wir die Hypothese, dass neuroimmune Interaktionen eine wichtige Funktion in der Pathophysiologie der AD einnehmen. Wir entwickelten das Konzept, dass Neurotrophine und

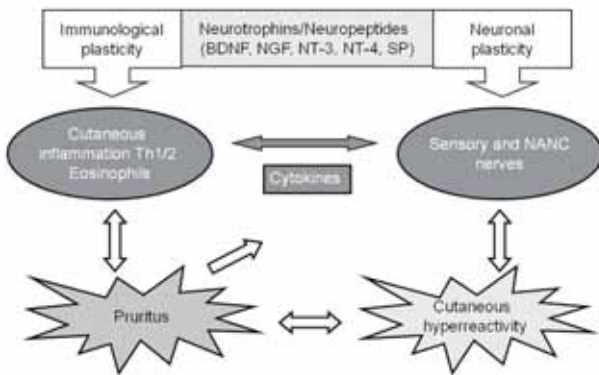


Abb. 1: Konzept der neuroimmunologischen Interaktion bei der atopischen Dermatitis. NANC = non-adrenerg non-cholinerg, BDNF = Brain-derived neurotrophic factor, NGF= Nerve growth factor, NT-3 = Neurotrophin-3, SP = Substanz P.

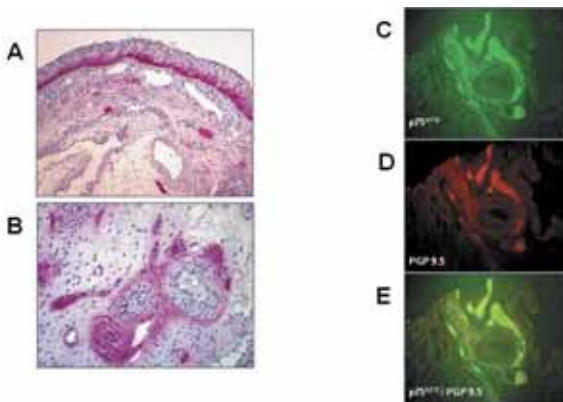


Abb. 2: Expression von p75NTR in der nasalen Mukosa bei allergischer Rhinitis (A) und einem Nichtatopiker (B) auf peripheren Nervenfasern. P75NTR (FITC, C, E) und Protein Gene Produkt (PGP) 9.5 positive Nervenfasern (Texas Red, D, E) eines Patienten mit allergischer Rhinitis, die ein Blutgefäß umgeben.

Neuropeptide die neuronale und die immunologische Plastizität bei der AD beeinflussen können (Abb. 1) (Raap and Kapp, Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005). Sie können somit einen wesentlichen Beitrag zur Pathophysiologie der chronischen und akuten Hautentzündung der AD leisten. Auch bei der allergischen Atemwegsentzündung spielen Neurotrophine eine wichtige Rolle bezüglich neuroimmuner Interaktionen. So konnten wir bei der allergischen Rhinitis (AR) und gesunden Kontrollprobanden immunhistochemisch die Expression von Neurotrophinen in der nasalen Mukosa und die Expression der Neurotrophin-Rezeptoren auf peripheren Nervenfasern (Abb. 2.) nachweisen (Raap et al., Allergy 2008). Durch eine nasale Allergenprovokation wird eine verstärkte Expression von BDNF und Nerve

growth factor (NGF) und eine verminderte Expression von *trkB* auf Mastzellen in der nasalen Mukosa von Patienten mit AR, im Gegensatz zu gesunden Kontrollen, induziert. Darüber hinaus korreliert die erhöhte Expression von BDNF in der nasalen Mukosa mit dem maximalem Anstieg des nasalen Symptomscores nach Allergenprovokation bei Patienten mit AR (Raap et al., Allergy 2008). BDNF scheint daher auch funktionell eine wichtige Rolle bei der AR zu spielen, wie von Braun et al. im Mausmodell für allergische Atemwegsentzündung und beim Asthma bronchiale im Menschen gezeigt werden konnte. Eosinophile Granulozyten gelten als Zieleffektorzellen bei allergisch-entzündlichen Erkrankungen wie der AD und der AR. Neurotrophin-Rezeptoren werden auf peripheren Bluteosinophilen von Patienten mit AR verstärkt exprimiert, im Vergleich zu Nichtatopikern (Raap et al., Clin Exp Allergy 2008). Die höchste NT-Rezeptorexpression zeigte sich bei eosinophilen Granulozyten von Patienten mit AD > AR im Vergleich zu gesunden Nichtatopikern (Raap et al., Clin Exp Allergy 2008). Funktionell wurde die Aktivität von eosinophilen Granulozyten durch die Stimulation mit Neurotrophinen insbesondere bei der AD moduliert, im Vergleich zu AR und Nichtatopikern. Dies lässt sich durch eine Voraktivierung der eosinophilen Granulozyten über eine autokrine Produktion von Zytokinen erklären wie wir bei AD Patienten zeigen konnten (Wedi B, Raap U, et al. J Allergy Clin Immunol 1997). Zusammenfassend spielt die bidirektionale Interaktion zwischen Immunzellen wie eosinophilen Granulozyten und peripheren Nervenfasern eine wichtige Rolle bei allergisch-entzündlichen Erkrankungen wie der atopischen Dermatitis und der allergischen Rhinitis. Weitergehende Untersuchungen führen wir in Zusammenarbeit mit PD. Dr. Armin Braun aus dem Fraunhofer Institut in Hannover durch, bei denen wir diese neuroimmunen Interaktionen bei chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen wie der AD mit Hilfe der konfokalen Laserscan-Mikroskopie näher charakterisieren. Das Projekt wird mittels Hochschulinterner Leistungsförderung (HiLF) der MHH gefördert.

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Dr. med.), Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.); Förderung: Förderung: HILF

Weitere Forschungsprojekte

Graduiertenkolleg Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, GRK 1441/1

Autoimmunphänome bei der atopischen Dermatitis

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, GRK 1441/1

Keratinozyten-T-Zellinteraktionen bei Ekzemkrankheiten

■ Projektleitung: Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 566, Teilprojekt A6

Role of interaction between infiltrating T-cells and keratinocytes for the development and chronification of allergic eczematous skin diseases

■ Projektleitung: Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, GRK 1441/1

Untersuchungen zur Rolle des Histamin H4 Rezeptors im Vergleich zu anderen Rezeptoren bei allergischen Entzündungen der Haut

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Förderung: DFG Gu434/5-1

The pathogenic role of keratinocytes in cutaneous lupus erythematosus

■ Projektleitung: Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG Wi1822/5-1

Entwicklung eines indikationsspezifischen Diagnosesystems bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen (AIF), Projektträger des BMWi, Industrie

Untersuchung zur Rolle von erhitzten birkenpollenassoziierten Nahrungsmitteln bei der atopischen Dermatitis

■ Projektleitung: Wichmann, Katja (Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: HiLF

C-KIT als molekulares Target bei Schleimhautmelanomen

■ Projektleitung: Satzger, Imke (Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Hannelore-Munke-Forschungsstipendium 2007/LOM

Korrelation von Metastasierungswegen und Prognose mit der Expression von Oberflächenmarkern beim malignen Melanom

■ Projektleitung: Satzger, Imke (Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: HiLF

Pathogenetische und prognostische Relevanz von microRNA bei malignen Melanomen

■ Projektleitung: Satzger, Imke (Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Habilitationsanschubförderung

Prognostische und therapeutische Konsequenzen der Schildwächterlymphknotenbiopsie bei Melanompatienten

■ Projektleitung: Satzger, Imke (Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: LOM/Industrie (Roche Pharma, Essex Pharma)

Studie zur Wirkung von Mycophenolat (Myfortic) auf die Krankheitsaktivität bei Patienten mit kutanem Lupus Erythematoses

■ Projektleitung: Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Longitudinalstudie zur Erfassung klinisch relevanter Manifestations- und Schubfaktoren der atopischen Dermatitis

■ Projektleitung: Wichmann, Katja (Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Dr. Karl-Wilder-Stiftung

Die Rolle von TLR-Polymorphismen für die häufige bakterielle Hautkolonisierung mit Staph. aureus bei atopischer Dermatitis

■ Projektleitung: Niebuhr, Margarete (Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG-Nachwuchsstipendium)

Pathogenetische Rolle von Granulozyten bei allergischen Entzündungsreaktionen der Haut und ihre Modulation durch anti-inflammatorische Medikamente

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: LOM

Apoptosemechanismen eosinophiler Granulozyten

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: LOM/Industrie

Untersuchung anti-inflammatorischer Medikamente auf die Serumaktivität bei Autoimmunerkrankungen

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: LOM/Industrie

Untersuchungen zur Pathogenese der chronischen Urtikaria

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: LOM/Industrie

In-vitro Diagnostik von Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.)

Funktionelle Rolle von Tachykininen auf eosinophile Granulozyten

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Dr. med.), Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.); Förderung: LOM

Human T Cells in Allergic and Healthy Control Subjects: Phenotypic and Functional Characterization upon Stimulation with Allergoid/Depigoid® versus native allergens

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie (LETI-Pharma)

Originalpublikationen

- Bäumer W, Wendorff S, Gutzmer R, Werfel T, Dijkstra D, Chazot P, Stark H, Kietzmann M. Histamine H4 receptors modulate dendritic cell migration through skin - immunomodulatory role of histamine. *Allergy* 2008;63(10):1387-1394
- Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, Riis B, Gronager PM, Durham SR. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J.Allergy Clin. Immunol.* 2008;121(2):512-518.e2
- Dijkstra D, Stark H, Chazot PL, Shenton FC, Leurs R, Werfel T, Gutzmer R. Human Inflammatory Dendritic Epidermal Cells Express a Functional Histamine H(4) Receptor. *J.Invest.Dermatol.* 2008;128(7):1696-1703
- Eigentler TK, Radny P, Hauschild A, Gutzmer R, Linse R, Pföhler C, Wagner SN, Schadendorf D, Ellwanger U, Garbe C, German Dermatologic Cooperative Oncology Group. Adjuvant treatment with vindesine in comparison to observation alone in patients with metastasized melanoma after complete metastasectomy: a randomized multicenter trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group. *Melanoma Res.* 2008;18(5):353-358
- Figueiredo C, Wittmann M, Wang D, Dressel R, Seltsam A, Blasczyk R, Eiz-Vesper B. Heat shock protein 70 (HSP70) induces cytotoxicity of T-helper cells. *Blood* 2009;113(13):3008-3016
- Garbe C, Radny P, Linse R, Dummer R, Gutzmer R, Ulrich J, Stadler R, Weichenthal M, Eigentler T, Ellwanger U, Hauschild A. Adjuvant low-dose interferon [alpha]2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Ann.Oncol.* 2008;19(6):1195-1201
- Gschwandtner M, Purwar R, Wittmann M, Bäumer W, Kietzmann M, Werfel T, Gutzmer R. Histamine Upregulates Keratinocyte MMP-9 Production via the Histamine H(1) Receptor. *J.Invest.Dermatol.* 2008;128(12):2783-2791
- Gutzmer R, Satzger I, Thoms KM, Völker B, Mitteldorf C, Kapp A, Bertsch HP, Kretschmer L. Sentinel lymph node status is the most important prognostic factor for thick (> or = 4 mm) melanomas. *J.Dtsch.Dermatol.Ges.* 2008;6(3):198-203
- Heratizadeh A, Werfel T. Aktualisierung medizinischer Inhalte für die Neurodermitisschulung. *Prävent. Rehabil.* 2008;20:83-86
- Killig C, Werfel T. Contact reactions to food. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008;8(3):209-214
- Mrabet-Dahbi S, Dalpke AH, Niebuhr M, Frey M, Draing C, Brand S, Heeg K, Werfel T, Renz H. The Toll-like receptor 2 R753Q mutation modifies cytokine production and Toll-like receptor expression in atopic dermatitis. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2008;121(4):1013-1019
- Mühlstädt M, Schuh T, Sick I, Neynaber S, Kunte C. Die subkutane Flaschenzugnaht. *J.Dtsch.Dermatol. Ges.* 2008;6(7):589-590
- Niebuhr M, Kapp A, Werfel T. Ungewöhnlich starkes allergisches Kontaktekzem auf Inhaltsstoffe einer schwarzen Lederbörse. *Allergologie* 2008;31(12):524-527
- Niebuhr M, Langnickel J, Draing C, Renz H, Kapp A, Werfel T. Dysregulation of toll-like receptor-2 (TLR-2)-induced effects in monocytes from patients with atopic dermatitis: impact of the TLR-2 R753Q polymorphism. *Allergy* 2008;63(6):728-734

- Niebuhr M, Mai U, Kapp A, Werfel T. Antibiotic treatment of cutaneous infections with *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis: current antimicrobial resistances and susceptibilities. *Exp.Dermatol.* 2008;17(11):953-957
- Niebuhr M, Mühlradt PF, Wittmann M, Kapp A, Werfel T. Intracutaneous injection of the macrophage-activating lipopeptide-2 (MALP-2) which accelerates wound healing in mice - a phase I trial in 12 patients. *Exp.Dermatol.* 2008;17(12):1052-1056
- Purwar R, Kraus M, Werfel T, Wittmann M. Modulation of keratinocyte-derived MMP-9 by IL-13: a possible role for the pathogenesis of epidermal inflammation. *J.Invest.Dermatol.* 2008;128(1):59-66
- Purwar R, Langer K, Werfel T. Polymorphisms within the C3 gene are associated with specific IgE levels to common allergens and super-antigens among atopic dermatitis patients. *Exp.Dermatol.* 2009;18(1):30-34
- Raap U, Deneka N, Bruder M, Kapp A, Wedi B. Differential up-regulation of neurotrophin receptors and functional activity of neurotrophins on peripheral blood eosinophils of patients with allergic rhinitis, atopic dermatitis and nonatopic subjects. *Clin.Exp.Allergy* 2008;38(9):1493-1498
- Raap U, Fokkens W, Bruder M, Hoogsteden H, Kapp A, Braunstahl GJ. Modulation of neurotrophin and neurotrophin receptor expression in nasal mucosa after nasal allergen provocation in allergic rhinitis. *Allergy* 2008;63(4):468-475
- Raap U, Kenneweg C, Kapp A, Werfel T. Neue und seltener angewandte Therapieoptionen bei therapierefraktärem Handekzem : lokale UVA-1-Phototherapie, Retinoide, Calcineurininhibitoren. *Hautarzt* 2008;59(9):710-716
- Raap U, Schmid-Ott G, Bruder M, Wichmann K, Kapp A, Werfel T. The functional activity of basophil granulocytes is modulated by acute mental stress and sympathetic activation in vivo and in vitro. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2008;122(6):1227-1229
- Raap U, Wichmann K, Bruder M, Ständer S, Wedi B, Kapp A, Werfel T. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2008;122(2):421-423
- Raap U, Wieczorek D, Kapp A, Wedi B. Allergic contact dermatitis to acid blue 158 in suture material. *Contact Dermatitis* 2008;59(3):192-193
- Renne J, Werfel T, Wittmann M. High frequency of vitamin D deficiency among patients with cutaneous lupus erythematosus. *Br.J.Dermatol.* 2008;159(2):485-486
- Satzger I, Schaefer T, Kuettler U, Broecker V, Voelker B, Ostertag H, Kapp A, Gutzmer R. Analysis of c-KIT expression and KIT gene mutation in human mucosal melanomas. *Br.J.Cancer* 2008;99(12):2065-2069
- Satzger I, Völker B, Kofahl-Krause D, Ganser A, Kapp A, Gutzmer R. Intravaskuläre B-Zell-Lymphome. *Hautarzt* 2008;DOI: 10.1007/s00105-008-1583-2
- Satzger I, Völker B, Meier A, Kapp A, Gutzmer R. Criteria in sentinel lymph nodes of melanoma patients that predict involvement of nonsentinel lymph nodes. *Ann.Surg.Oncol.* 2008;15(6):1723-1732
- Schäfer T, Borowski C, Reese I, Werfel T, Gieler U. Systematic review and evidence-based consensus guideline on prevention of allergy and atopic eczema of the German Network on Allergy Prevention (ABAP). *Minerva Pediatr.* 2008;60(3):313-325
- Schäfer T, Werfel T. Wissenszuwachs bei Eltern von Kindern mit Neurodermitis durch standar-

- disierte Schulungen zum Thema Neurodermitis und Nahrungsmittelallergie : nach dem Konzept der Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung (AGNES). *Allergologie* 2008;31(8):343-349
- Schäfer T, Werfel T. Editorial: Nahrungsmittelallergie Update 2008 (Teil 2). *Allergologie* 2008;31(8):301-302
- Schäfer T, Werfel T. Editorial: Nahrungsmittelallergie Update 2008. *Allergologie* 2008;31(7):253-254
- Schuh T, Muhlstadt M, Kunte C. Postoperative Versorgung von Hauttransplantaten durch Überknüpfung von Schaumstoff. *J.Dtsch.Dermatol.Ges.* 2008;6(2):151-152
- Schwager SS, Leiter U, Buettner PG, Voit C, Marsch W, Gutzmer R, Naher H, Gollnick H, Brocker EB, Garbe C. Management of primary and metastasized melanoma in Germany in the time period 1976-2005: an analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Melanoma Res.* 2008;18(2):112-119
- Schwarz T, Kreiselmaier I, Bieber T, Thaci D, Simon JC, Meurer M, Werfel T, Zuberbier T, Luger TA, Wollenberg A, Brautigam M. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study of 1% pimecrolimus cream in adult patients with perioral dermatitis. *J.Am.Acad.Dermatol.* 2008;59(1):34-40
- Sick I, Schuh T, Muhlstadt M, Betke M, Kunte C. Die paramediane Stirnlapplaplastik mit und ohne Ohrknorpeltransplantation. *J.Dtsch.Dermatol.Ges.* 2008;6(1):65-66
- Siedek V, Schuh T, Wollenberg A. Leser-Trelat sign in metastasized malignant melanoma. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 2009;266(2):297-299
- Tavassol F, Starke OF, Völker B, Kokemüller H, Eckardt A. Heat-shock protein expression and topical treatment with tacrolimus in oral lichen planus: an immunohistochemical study. *Int.J.Oral Maxillofac. Surg.* 2008;37(1):66-69
- Wang D, Drenker M, Eiz-Vesper B, Werfel T, Wittmann M. Evidence for a pathogenetic role of interleukin-18 in cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):3205-3215
- Wennberg AM, Stenquist B, Stockfleth E, Keohane S, Lear JT, Jemec G, Mork C, Christensen E, Kapp A, Solvsten H, Talme T, Berne B, Forschner T. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinat for prevention of new skin lesions in transplant recipients: a randomized study. *Transplantation* 2008;86(3):423-429
- Werfel T. Food allergy. *J.Dtsch.Dermatol.Ges.* 2008;6(7):573-583
- Wieczorek D, Kapp A, Wedi B. Anaphylaktische Reaktion auf Cefazolin bei guter Verträglichkeit von Penicillin, Amoxicillin und einzelnen anderen Cephalosporinen. *Aktuelle Dermatologie* 2008;34(1-2):22-25
- Zeitvogel J, Werfel T, Wittmann M. Keratinocytes enriched for epidermal stem cells differ in their response to IFN-gamma from other proliferative keratinocytes. *Exp.Dermatol.* 2008;17(12):998-1003

Übersichtsarbeiten

Darsow U, Ring J, Kapp A, Werfel T. Spezifische Immuntherapie bei atopischem Ekzem. *Allergo J* 2008;17(3):233-236

Henzgen M, Ballmer-Weber BK, Erdmann S, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Reese I, Saloga J, Vieths S, Zuberbier T, Werfel T. S1 Leitlinie: Hauttestungen mit Nahrungsmittelallergenen. *Allergologie* 2008;31(7):274-280

- Henzgen M, Ballmer-Weber BK, Erdmann S, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Reese I, Saloga J, Vieths S, Zuberbier T, Werfel T. S1-Leitlinie: Vorgehen bei vermuteter Nahrungsmittelallergie bei atopischer Dermatitis. *Allergologie* 2008;31(8):333-342
- Henzgen M, Ballmer-Weber BK, Erdmann S, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Reese I, Saloga J, Vieths S, Zuberbier T, Werfel T. Hauttestungen mit Nahrungsmittelallergenen. *Allergo J* 2008;17(5):401-406
- Henzgen M, Ballmer-Weber BK, Erdmann S, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Reese I, Saloga J, Vieths S, Zuberbier T, Werfel T, German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), Physicians' Association of German Allergologists (ADA), Society of Pediatric Allergology (GPA), Swiss Society of Allergology. Skin testing with food allergens. Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Physicians' Association of German Allergologists (ADA) and the Society of Pediatric Allergology (GPA) together with the Swiss Society of Allergology. *J.Dtsch.Dermatol. Ges.* 2008;6(11):983-988
- Möhrenschlager M, Kapp A, Kleine-Tebbe J, Bachert C, Ring J, Wustenberg E. Lyophilisierte Graspollenallergie: aktueller Wissensstand und Ergebnisse des Entwicklungsprogramms eines neuen Präparats. *Allergologie* 2008;31(1):23-35
- Niebuhr M, Kapp A, Werfel T. Spezifische Immuntherapie (SIT) bei atopischer Dermatitis und Nahrungsmittelallergie. *Hautarzt* 2008;59(7):544-550
- Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Brockow K, Dickel H, Fuchs T, Hertl M, Mockenhaupt M, Pfaar O, Ring J, Sachs B, Vieluf D, Wedi B, Worm M, Zuberbier T, Merk HF. Allergological approach to drug hypersensitivity reactions. *J.Dtsch. Dermatol.Ges.* 2008;6(3):240-243
- Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Brockow K, Dickel H, Fuchs T, Hertl M, Mockenhaupt M, Pfaar O, Ring J, Sachs B, Vieluf D, Wedi B, Worm M, Zuberbier T, Merk HF. Allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel. *Allergo J* 2008;17(1):90-94
- Raap U, Wardlaw AJ. A new paradigm of eosinophil granulocytes: neuroimmune interactions. *Exp. Dermatol.* 2008;17(9):731-738
- Reese I, Zuberbier T, Bunselmeyer B, Erdmann S, Henzgen M, Fuchs T, Jäger L, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Saloga J, Vieths S, Werfel T. Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine pseudoallergische Reaktion durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe. *J.Dtsch.Dermatol.Ges.* 2009;7(1):70-77
- Reese I, Zuberbier T, Bunselmeyer B, Erdmann S, Henzgen M, Fuchs T, Jäger L, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Saloga J, Vieths S, Werfel T. Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine pseudoallergische Reaktion durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe. *Allergologie* 2008;31(12):514-523
- Scolyer RA, Murali R, Satzger I, Thompson JF. The detection and significance of melanoma micrometastases in sentinel nodes. *Surg.Oncol.* 2008;17(3):165-174
- Wedi B. Urticaria. *J.Dtsch.Dermatol.Ges.* 2008;6(4):306-317
- Wedi B. Stellenwert und Indikation der SLIT im Vergleich zur SCIT. *Hautarzt* 2008;59(7):537-543
- Weisshaar E, Diepgen TL, Bruckner T, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S,

Scheidt R, Schmid-Ott G, Schnopp C, Staab D, Szczeplanski R, Werfel T, Wittenmeier M, Wahn U, Gieler U. Itch intensity evaluated in the German Atopic Dermatitis Intervention Study (GADIS): correlations with quality of life, coping behaviour and SCORAD severity in 823 children. *Acta Derm. Venereol.* 2008;88(3):234-239

Werfel T, Wittmann M. Regulatory role of T lymphocytes in atopic dermatitis. *Chem.Immunol. Allergy* 2008;94:101-111

Buchbeiträge, Monografien

Ottens S, Breuer K, Alter M, Kapp A, Werfel T. More than 50% of positive challenges with foods are associated with late eczematous reactions in atopic dermatitis. In:Holgate S, Marone G, Ring J. [Hrsg.]:Cellular and Molecular Targets in Allergy and Clinical Immunology.-Cambridge u.a.:Hogrefe, 2008.-S.118-120

Raap U, Kapp A. Die Rolle von Entzündungsmediatoren bei der kutanen Entstehung und Chronifizierung von Pruritus. In:Ständer S. [Hrsg.]: Pruritus.-1. Aufl.-Bremen u.a.:UNI-MED Verl., 2008.-S.40-42

Wedi B. Allergic contact dermatitis. In:Mahmoudi M. [Hrsg.]:Allergy and asthma : practical diagnosis and management.-New York u.a.:McGraw-Hill Med., 2008.-S.107-114-(A Lange medical book)

Wedi B, Kapp A. Urticaria and Angioedema. In: Mahmoudi M. [Hrsg.]:Allergy and asthma : practical diagnosis and management.-New York u.a.: McGraw-Hill Med., 2008.-S.84-94-(A Lange medical book)

Wedi B, Wiczorek D, Raap U, Kapp A. Anti-IgE treatment overcomes intolerance of honeybee venom ultra-rush immunotherapy in indolent systemic mastocytosis. In:Holgate S, Marone G,

Ring J. [Hrsg.]:Cellular and Molecular Targets in Allergy and Clinical Immunology.-Cambridge u.a.: Hogrefe, 2008.-S.182-183

Wittmann M, Purwar R, Werfel T. Impact of IL-13 on epidermal inflammation in atopic dermatitis. In:Holgate S, Marone G, Ring J. [Hrsg.]:Cellular and Molecular Targets in Allergy and Clinical Immunology.-Cambridge u.a.:Hogrefe, 2008.-S.342-344

Abstracts

2008 wurden 41 Abstracts publiziert.

Wissenschaftspreise

Niebuhr, Margarete; Serono Forschungspreis Dermatologie.

Mattern, Anika u. Küttler, Uta: Posterpreis des 4. deutschen Hautkrebskongresses, Berlin.

Stipendien

Raap, Ulrike: International Forum for the Study of Itch.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.): Fachgutachter der DFG, Fachgutachter für die Bayerische Forschungstiftung, Fachgutachter für die Landesstiftung Baden-Württemberg, Gutachter für das OAQ der Schweizerischen Hochschulen, das Bayerisches Staatsministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst, den Schweizerischen Nationalfond, den Österreichischer Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung; Mitherausgeber der Zeitschriften *Hautarzt* und *Allergo Journal*; Mitglied des Editorial Boards von *Allergologie*, *J Invest Allergol Clin Immunol*, *Int Arch Allergy Immunol.*; Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie.

Thomas Werfel (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit für die Deutsche Forschungsgemeinschaft. Gutachtertätigkeit für medizinische Promotionsarbeiten an der Charité Berlin. Gutachtertätigkeiten für Hochschulforschungsprogramme in Düsseldorf, Hohenheim und München. Stellvertretender Hauptschriftleiter der Zeitschrift *Allergologie*; Mitglied des Editorial Boards von *Hautarzt*, *JDDG*, *Allergo J*, *Allergy*, *Int Arch Allergy Clin Immunol*. Section Editor *Dermatology* 2008 in *Curr Opin Allergy Clin Immunol*; Secretary der IG Food Allergy der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie, Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie.

Raap, Ulrike (Dr. med.): Scientific Editor European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI); Mitglied der Task Force European Examination on Allergology and Clinical Immunology der EAACI; Board Member der Section Dermatology der EAACI.

Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.): Fachgutachterliche Tätigkeit bei der DFG; Gutachtertätigkeit für medizinische Promotionsarbeiten an der Charité Berlin, Mitglied des Gutachtergremiums zu „Integrierte Forschungs- und Behandlungszentren (IFB)“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung seit Herbst 2008.

Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.): Leitlinienbeauftragte der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie; Leiter Subkommission Allergologie der Kommission Qualitätssicherung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft; Gutachtertätigkeit für medizinische Promotionsarbeiten an der Charité Berlin; Mitglied des Advisory Boards von *Allergologie*, *Allergo J*; Mitglied des Web Editorial Boards der World Allergy Organisation (WAO).

Forschungsabteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie

■ Leiter: Prof. Dr. Thomas Werfel

Tel.: 0511/9246-450 • E-Mail: werfel.thomas@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover.de/immundermatologie.html>

Forschungsprofil

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Forschungsabteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie liegt in der Untersuchung von allergischen Erkrankungen mit Manifestationen an der Haut, von chronisch entzündlichen Hautkrankheiten und von Autoimmunerkrankungen der Haut. In den Projekten der Forschungsabteilung stehen Untersuchungen zu Ekzemkrankheiten (atopische Dermatitis, allergisches Kontaktekzem) derzeit im Mittelpunkt der meisten Untersuchungen. Die Forschungsabteilung wurde erst im April 2008 innerhalb der Klinik für Dermatologie und Venerologie der MHH gegründet. Ihre laufenden Projekte sind naturgemäß thematisch mit der Klinik eng vernetzt sowohl in Bezug auf die grundlagenorientierten Forschungsprojekte, die zum größeren Teil von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Normalverfahren, im Sonderforschungsbereich (SFB) 566 und im 2006 gegründeten DFG-Graduiertenkolleg (GRK) „Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut“ gefördert werden, als auch in Bezug auf die klinisch-wissenschaftlichen Projekte. In diesem Forschungsbericht wird eine ausgewählte Thematik dargestellt und eine Auswahl von weiteren Projekten, die im Fokus der Forschungsabteilung stehen, aufgelistet. Um Redundanzen zu vermeiden, wird bei den Publikationen ansonsten auf den Bericht der Klinik für Dermatologie und Venerologie verwiesen.

Forschungsprojekte

Forschungsschwerpunkt: Untersuchungen zu pathogenetischen Funktionen von *Staphylococcus aureus* bei atopischer Dermatitis

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) stellt einen bekannten Schubfaktor der atopischen Dermatitis dar. In einer früheren Studie war die Haut bei 88 Prozent aller Patienten mit atopischer Dermatitis aus Hannover mit diesem Keim kolonisiert – die Kolonisationsrate bei Hautgesunden liegt bei etwa 5 Prozent. Ein Grund für die hohe Anfälligkeit der Hautkolonisierung mit *S. aureus* in atopischer Dermatitis (AD) ist wahrscheinlich ein relativer Mangel an antimikrobiellen Peptiden, die durch TH2-assoziierte Zytokine (IL-4, IL-13) herunterreguliert werden. Auch funktionelle Unterschiede von TLR2-Polymorphismen, die wir bei atopischer Dermatitis kürzlich charakterisiert haben (Mrabet-Dahbi, *J Allergy Clin Immunol* 2008 und Niebuhr et al., *Allergy* 2008), können mit zur erhöhten Suszeptibilität von Patienten mit atopischer Dermatitis gegenüber *S. aureus* beitragen.

TLR2-Liganden wie Lipoteichonsäure oder Peptidoglykane zählen zu den staphylogenen Faktoren, die zur verstärkten Entzündung der Haut bei atopischer Dermatitis beitragen können. Weiterhin können staphylogene Enterotoxine, die primär als Superantigene, bei atopischer Dermatitis aber auch sekundär als IgE-induzierende Allergene fungieren können, die Entzündung in der Haut triggern oder verstärken. Wir konnten zeigen, dass die Hautbesiedlung mit *S. aureus* Stämmen, die staphylogene Superantigene produzieren, mit einem höheren Ekzemscore assoziiert ist und dass die Eradikation von *S. aureus* zu einer Besserung der atopischen Dermatitis führt.

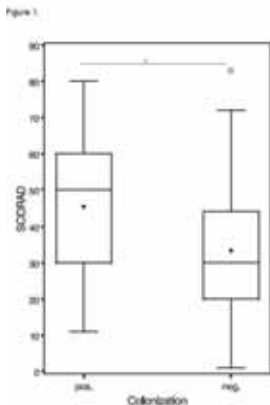


Abb. 1: Schweregrad der atopischen Dermatitis in *S. aureus*-positiven und -negativen Patienten. Mit *S. aureus* hautbesiedelte Patienten mit atopischer Dermatitis hatten eine signifikant höhere Krankheitsaktivität, gemessen mittels SCORAD (Median \pm IQR; n=127, *: p < 0,001, t-test).

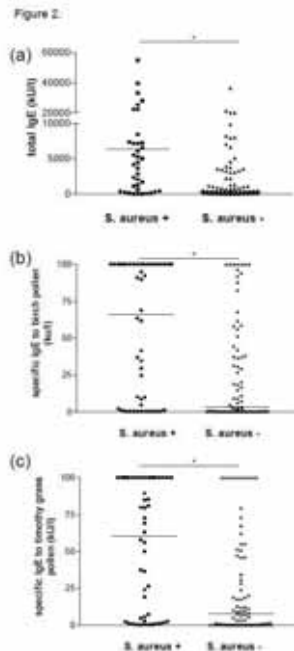


Abb. 2: Gesamt- bzw. spezifisches IgE in *S. aureus*-positiven- bzw. -negativen Patienten. Mit *S. aureus* besiedelte Patienten zeigten signifikant höhere Gesamt-IgE-Spiegel (a) und spezifische IgE-Spiegel gegen Birkenpollen (b) und Lieschgraspollen (c) (Median \pm 25% / 75% quartile; *: p < 0,001, Mann-Whitney U-Test).

Jedoch kam es auch unter den Patienten, die *S. aureus*-Stämme auf der Haut hatten, die keine Superantigene produzierten, zu einer Besserung. Somit ist anzunehmen, dass andere staphylogene Faktoren an der Beeinflussung des Hautzustandes beteiligt sind. Wir detektierten alpha-Toxin, ein staphylogenes Hämolyysin, bei ca. 33 Prozent aller *S. aureus*-Stämme, die von läsionaler Haut bei atopischer Dermatitis isoliert werden konnten. In vitro hatte alpha-Toxin neben der Fähigkeit der Zell-Lyse in hohen Konzentrationen in sublytischen Konzentrationen zu einer dramatischen Aktivierung von T-Lymphozyten mit Proliferation und Induktion der Produktion inflammatorischer Zytokine geführt.

Im Rahmen einer prospektiven klinischen Beobachtungsstudie über zwei Jahre zur Identifikation von Provokationsfaktoren der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen wurden daraufhin insgesamt 133 Patienten mit atopischer Dermatitis untersucht, von denen 127 für die nachfolgend dargestellte Untersuchung eingeflossen sind. Alle Patienten durften die bisherige Therapie fortsetzen, sodass die Erhebungen unter topischer antiseptischer und anti-inflammatorischer Therapie erfolgten. Es wurden Hautabstriche entnommen, um die Hautkolonisierung mit *S. aureus* und

deren Exotoxinproduktion (SEA-D, TSST-1, alpha-Toxin) zu erfassen. Der Schweregrad der atopischen Dermatitis wurde mittels SCORAD erfasst, einem „scoring system“, das objektive Parameter wie Ausdehnung und Intensität der Ekzemmorphen ebenso wie subjektive Parameter wie Juckreiz und Beeinträchtigungen beim Schlafen erfasst. Als Maß für die Atopie wurden Gesamt-IgE und spezifisches IgE gegenüber ausgewählten inhalativen Allergenen (Birkenpollen, Lieschgraspollen) bestimmt. Unter topischer Therapie war bei 48 von 127 Patienten weiterhin *S. aureus* nachweisbar, von denen 30 Patienten (62,5 Prozent) alpha-Toxin produzierende *S. aureus*-Stämme auf ihrer Haut aufwiesen. Bei keinem dieser Patienten waren Zeichen einer bakteriellen Superinfektion erkennbar. Bei neun dieser

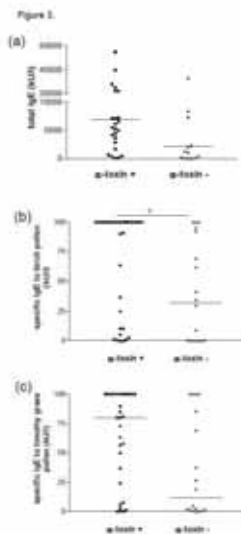


Abb. 3: Gesamt- bzw. spezifisches IgE in alpha-Toxin-positiven bzw. -negativen Patienten. Alpha-Toxin-positive Patienten zeigten höhere Gesamt-IgE-Spiegel (a) und spezifische IgE-Spiegel gegen Birkenpollen (b) und Lieschgraspollen (c) (Median \pm 25% / 75% quartile; *: $p < 0,001$, Mann-Whitney U-Test).

30 Patienten waren zusätzlich staphylogene Superantigene (SEA-D, TSST-1) nachweisbar. Hautkolonisierung mit *S. aureus* war mit einem signifikant höheren Ekzemscore assoziiert ($p=0,0012$) [Fig. 1], wobei Patienten aller Schweregrade in die Studie eingeschlossen worden waren (SCORAD: 1-83; Median 35, IQR 22-25). Außerdem litten 69 Prozent der mit *S. aureus* besiedelten Patienten an einem allergischen Asthma bronchiale im Gegensatz zu nur 44 Prozent der *S. aureus*-negativen Patienten ($p=0,01$, Fisher's exact test). Das Gesamt-IgE der Patienten lag zwischen 4,44 kU/l und 55050,00 kU/l (Median 1151,00; IQR 207,25-7177,25 kU/l). 92 Patienten waren sensibilisiert gegen Birkenpollen und 97 gegen Lieschgraspollen. Patienten mit *S. aureus* auf der Haut zeigten ein statistisch signifikant höheres Gesamt-IgE und spezifisches IgE gegen Birken- und Lieschgraspollen ($p < 0,0001$) [Fig. 2]. 41/48 Patienten der *S. aureus*-positiven Patienten waren gegen Birkenpollen sensibilisiert gegenüber 51/79 der *S. aureus*-negativen Patienten. Ähnlich verhielt es sich für den Nachweis von spezifischem IgE gegen Lieschgraspollen (44/48 und 53/79).

Im Weiteren differenzierten wir die schwerer betroffenen und höhergradig Sensibilisierten, bei denen *S. aureus* in den Hautabstrichen nachweisbar war, in alpha-Toxin-positive und -negative Patienten. Zwar gab es im Schweregrad und in der Häufigkeit eines allergischen Asthma bronchiale keine

signifikanten Unterschiede, aber auch hier fanden sich höhere Gesamt-IgE-Spiegel und spezifische IgE-Spiegel gegen Birken- und Lieschgraspollen in der Gruppe der mit alpha-Toxin-positiven *S. aureus*-Stämmen besiedelten Patienten [Fig. 3].

In der vorliegenden Studie zeigen wir, dass Patienten mit einer schweren atopischen Dermatitis trotz suffizienter topischer Therapie mit desinfizierenden und anti-inflammatorischen Externa zu einem hohen Anteil (61 Prozent) mit *S. aureus* hautbesiedelt sind. Überraschenderweise war – anders als in nicht-selektionierten Stichproben – ein Großteil der anti-inflammatorisch und antiseptisch vorbehandelten (aber immer noch erkrankten) Patienten mit alpha-Toxin-produzierenden *S. aureus*-Stämmen besiedelt (62,5 Prozent). Laufende Studien fokussieren nun auf eine Rolle von alpha-Toxin als Pathogenitätsfaktor bei atopischer Dermatitis, der zum einen Überlebensvorteile von *S. aureus* unter antiseptischer Therapie erbringt (etwa durch Störung der Hautbarriere durch Schädigung von Keratinozyten), zum anderen die Hautentzündung weiter verstärkt.

■ Projektleitung: Wichmann, Katja (Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schnuch, Axel (Professor Dr. med.), Informationsverbund dermatologischer Kliniken (IVDK), Universitäts-Hautklinik Göttingen, Uter, Wolfgang (Professor Dr. med.), Medizinische Informatik an der Univ; Förderung: Dr. Karl-Wilder-Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

Graduiertenkolleg Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG GRK 1441/1

Autoimmunphänome bei der atopischen Dermatitis

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG GRK 1441/1

Keratinozyten-T-Zellinteraktionen bei Ekzemkrankheiten

■ Projektleitung: Professor Dr. Miriam Wittmann, Professor Dr. med. Thomas Werfel; Förderung: DFG, SFB 566, Teilprojekt A6

Role of interaction between infiltrating T-cells and keratinocytes for the development and chronification of allergic eczematous skin diseases

■ Projektleitung: Prof. Dr. Miriam Wittmann; Förderung: DFG GRK 1441/1

Untersuchungen zur Rolle des Histamin H4 Rezeptors im Vergleich zu anderen Rezeptoren bei allergischen Entzündungen der Haut

■ Projektleitung: Prof. Dr. Ralf Gutzmer, Prof. Dr. Thomas Werfel; Förderung: DFG Gu434/5-1

The pathogenic role of keratinocytes in cutaneous lupus erythematosus

■ Projektleitung: Prof. Dr. Miriam Wittmann, Prof. Dr. Thomas Werfel; Förderung: DFG Wi1822/5-1

Entwicklung eines indikationsspezifischen Diagnosesystems bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie

■ Projektleitung: Prof. Dr. Thomas Werfel; Förderung: Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen (AIF), Projektträger des BMWi und Industrie

Untersuchung zur Rolle von erhitzten birkenpollenassoziierten Nahrungsmitteln bei der atopischen Dermatitis

■ Projektleitung: Dr. Katja Wichmann, Prof. Dr. Thomas Werfel; Förderung: HiLF

Die Rolle von TLR-Polymorphismen für die häufige bakterielle Hautkolonisierung mit Staph. aureus bei atopischer Dermatitis

■ Projektleitung: Dr. Margarete Niebuhr, Prof. Dr. Thomas Werfel; Förderung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (Nachwuchsstipendium)

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

■ Direktor: Prof. Dr. Peter Hillemanns

Tel.: 0511 / 6143 • E-Mail: hillemanns.peter@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/frauenheilkunde.html

Forschungsprofil

Als Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Frauenklinik forschen wir vor allem über klinisch relevante Fragen in der Geburtshilfe und Pränatalmedizin sowie in der gynäkologischen Onkologie. Unser Ziel ist die ständige Verbesserung der antepartalen und geburtshilflichen Versorgung sowie der Diagnostik, Prävention und Therapie gynäkologischer Erkrankungen. In der Pränataldiagnostik und Geburtshilfe führen wir neben der Fehlbildungsdiagnostik im Ersttrimester Untersuchungen zur Pathophysiologie der erhöhten Nackentransparenz sowie zur Serumbiochemie als Screeningmethode für Präeklampsie und weitere Schwangerschaftskomplikationen durch. Es bestehen Kooperationen mit Arbeitsgruppen in England, Polen und Schweden sowie mit der Universitätsfrauenklinik der Technischen Universität in München. In der Geburtshilfe und Perinatalmedizin liegt der klinische Schwerpunkt in der frühzeitigen Erfassung von maternalen und fetalen kardiovaskulären Reaktionen sowie der fetalen Oxygenation während Schwangerschaft und Geburt. Fetale Hypoxie begünstigt das Auftreten von neuronalen Schäden; im Focus steht daher die Bestimmung von Biomarkern, die als antepartale neuroprotektive Indikatoren dienen. In der AG Perinatale Neuroepidemiologie werden darüber hinaus wissenschaftliche Fragestellungen zum Zusammenhang zwischen immunologischen Faktoren und neurologischen Gesundheitsschäden nach Frühgeburtlichkeit im Rahmen eines EU-Projektes verfolgt. In der Hebammengeburtshilfe werden versorgungsrelevante Fragestellungen zur Mutterpassnovellierung und zu Interventionskaskaden während des Gebärens untersucht. Aspekte des Geburtsprozesses werden mit speziellen Verfahren längsschnittlich analysiert. Im Rahmen eines EU-Life-Long-Learning Projektes wird derzeit der Europäische Masterstudiengang für Hebammenwissenschaft vorbereitet. An der Frauenklinik der MHH wurde im Juni 2008 die Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft gegründet. In der gynäkologischen Onkologie liegen unsere Schwerpunkte in der Erfassung und Auswertung des therapeutischen Ansprechens von Krebspatientinnen im Rahmen verschiedener klinischer Studien sowie in der Erforschung der molekularen Grundlagen gynäkologischer Tumorerkrankungen. Im Rahmen von Phase I-III Studien werden neue Chemotherapiekombinationen und zielgerichtete Therapien mit Biologicals sowohl in der adjuvanten als auch palliativen Erkrankungssituation überprüft. Über medikamentöse Therapiestudien hinaus werden innovative operative Therapiekonzepte im Rahmen von multizentrischen Studien untersucht. Zum einen wird die Bedeutung des Wächterlymphknotens zur Einschränkung der operativen Radikalität beim Mamma-, Zervix und Vulvakarzinom überprüft. Zum anderen wird in einer nationalen von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten multizentrischen Studie der Nutzen einer radikalen Lymphonodektomie bei radikal operiertem Ovarialkarzinom erforscht. Im Bereich der Diagnostik und Therapie von dysplastischen Veränderungen der Cervix

uteri sind zusätzliche Forschungsprojekte etabliert. Prospektiv untersucht wird derzeit die Wertigkeit einer Selbstuntersuchungsmethode zur Diagnostik der HPV-Infektion sowie neue immunzytologische und -histologische Parameter. Einen weiteren Forschungsschwerpunkt stellt die photodynamische Farblasertherapie (PDT) als innovative, nicht-invasive Behandlungsmethode von dysplastischen Zellveränderungen an Portio und Vulva dar. Die Studienzentrale mehrerer internationaler Multicenter-Phase-II-Studien zur PDT ist in der Frauenklinik angesiedelt. Weiterhin wird der Nutzen neuer optischer Methoden zur Diagnostik von Zervixdysplasien evaluiert. Geplant ist ebenfalls die Teilnahme an einer internationalen Studie mit einem therapeutischen HPV-Impfstoff. Die Frauenklinik unterhält einen Laborbereich im Forschungszentrum/TPFZ, in dem Arbeitsgruppen mit den Schwerpunkten „Molekulare Gynäkologie“ sowie „Biochemie und Tumorbilogie“ unter naturwissenschaftlicher Leitung experimentelle Ansätze zur Erforschung gynäkologischer Erkrankungen verfolgen. Dabei kommen molekulargenetische, biochemische und zellbiologische Verfahren zur Anwendung. In der Grundlagenforschung der experimentellen Geburtshilfe sind Untersuchungen von Biomarkern beim Feten in rezidivierenden Hypoxiephasen vorgesehen. Ein weiteres Projekt befasst sich mit der Rolle von Adenosin bei der Regulation der plazentaren Entwicklung sowie plazentarer Funktionen. In der Grundlagenforschung der gynäkologischen Onkologie liegt unser Schwerpunkt auf den molekularen Ursachen des Mammakarzinoms (Brustkrebs), des Ovarialkarzinoms (Eierstockkrebs) und des Zervixkarzinoms (Gebärmutterhalskrebs). Wissenschaftlerteams an der Frauenklinik sind Gründungsmitglieder mehrerer internationaler Konsortien, wie etwa des „Breast Cancer Association Consortiums“, und arbeiten mit zahlreichen internationalen Arbeitsgruppen im Rahmen von Forschungsprojekten der Europäischen Union erfolgreich zusammen.

Forschungsprojekte

Altersabhängige Regulation einer DNA-Schadensbarriere in Brustdrüsenepithelzellen

Körperzellen des menschlichen Brustdrüsenepithels (human mammary epithelial cells, HMEC) haben nur eine begrenzte Lebenszeit. Ihre Vermehrung in Zellkultur wird begrenzt durch Mechanismen, die normalerweise dazu dienen, die Zelle vor der Akkumulation von Chromosomenschäden und maligner Entartung zu schützen. Eine dieser intrinsischen Barrieren wird durch Proteine der DNA Doppelstrangbrucherkenung aufrechterhalten, die in dem ATM-Chk2-p53 Signalnetzwerk zusammenarbeiten. Der Funktionsverlust des Tumorsuppressors p53 führt HMEC in den kritischen Zustand der sogenannten „crisis“, der einer malignen Entartung vorausgeht. Tatsächlich ist die Mutation des p53-Proteins auch eine der häufigsten somatischen Veränderungen in Brusttumoren. Doch auch Mutationen der anderen beteiligten Proteine der „DNA-Schadensbarriere“, wie beispielsweise ATM, Chk2 oder Nbs1, sind mit einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit für Brustkrebs assoziiert. Neben solchen genetischen Veranlagungen gehören ein fortgeschrittenes Lebensalter und vorausgegangene Expositionen gegenüber DNA-schädigenden Agenzien (wie z.B. ionisierende Strahlen) zu den weiteren Risikofaktoren für das Mammakarzinom. Wie diese Risikofaktoren zusammenhängen ist wenig bekannt. In dem hier vorgestellten Forschungsprojekt untersuchen wir das Verhalten von primären Brustdrüsenepithelzellen

in der Kulturschale nach Behandlung mit ionisierenden Strahlen in Abhängigkeit von der Strahlendosis, vom Alter der Zellen und vom funktionellen Status des ATM-Signalnetzwerks. In frühen Passagen der Zellkultur reagierten HMEC auf die Bestrahlung mit der schnellen Bildung von Reparaturfoci, die im Fluoreszenzmikroskop durch Antikörper gegen das phosphorylierte Histon H2AX sichtbar gemacht werden können (Abb. 1). Innerhalb der ersten Stunde nach Bestrahlung wurde ferner eine dosisab-

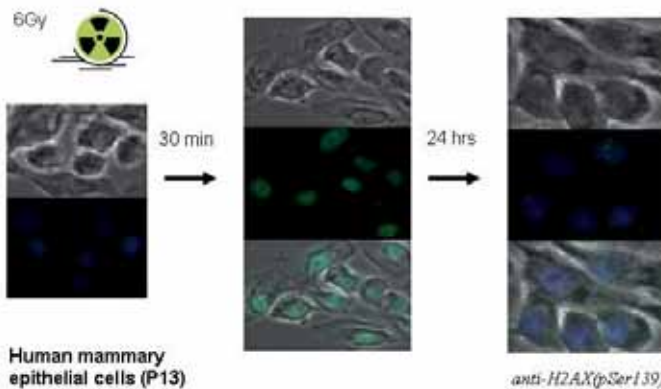


Abb. 1: Immunhistochemischer Nachweis von Reparaturfoci nach Bestrahlung. Gelbgrün: phosphoryliertes H2AX, blau: Kernfärbung mit DAPI

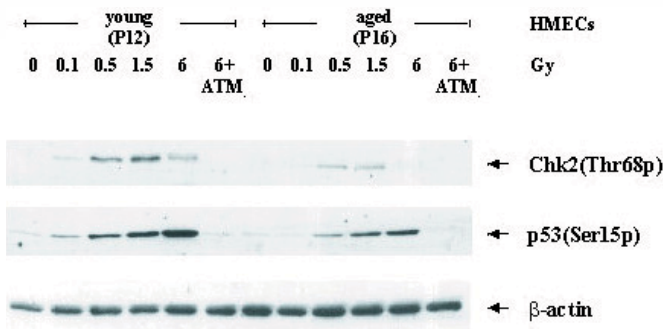


Abb. 2: Westernblotanalyse der dosisabhängigen Phosphorylierung der ATM-Substrate p53 und Chk2 in jungen und alten Brustdrüsenepithelzellen.

hängige Phosphorylierung verschiedener Substrate des ATM-Proteins, darunter p53, Chk2 oder Nbs1, im Westernblot nachweisbar (Abb. 2). Diese war maximal bei Dosen zwischen 1.5- 6 Gy, wie sie üblicherweise im Rahmen einer fraktionierten Strahlentherapie angewendet werden. Die chemische Inhibition von ATM mit KU-55933 unterdrückte diese Phosphorylierungsereignisse vollständig (Abb. 2, „6+ATMi“). Durchflusszytometrische Analysen zeigten eine Akkumulation von G2-Phase-Zellen in bestrahlten HMEC, die ebenfalls ATM-abhängig war (Abb. 3, P12). In späten Passagen hingegen wurde eine deutlich reduzierte Stimulierbarkeit der ATM-abhängigen Phosphorylierungen verzeichnet (Abb. 2). Durchflusszytometrisch ergab sich bei seneszenten HMEC ebenfalls eine reduzierte Strahlensensibilität der Zellzyklusverteilung und ein erhöhter Anteil aneuploider Zellen (Abb. 3, P15). [Abbildung1] [Abbildung2] [Abbildung3] Unsere bisherigen Ergebnisse belegen eine strahleninduzierte Aktivierung der Tumorsuppressorproteine p53, Chk2 und weiterer ATM-Substrate sowie die begleitende Aktivierung strahleninduzierter Zellzykluskontrollpunkte in Brustdrüsenepithelzellen. Die

beobachtete intrazelluläre Strahlenreaktion ist strikt von der Funktion des ATM-Proteins abhängig und findet in alternden HMEC nur in stark reduziertem Ausmaß statt. Es kann vermutet werden, dass die Unterdrückung der ATM-abhängigen Schadensbarriere in alternden HMEC eine Voraussetzung für die maligne Transformation einzelner Zellen darstellt, die später zur Bildung von Brusttumoren führen kann. Weitere Untersuchungen werden notwendig sein, um die molekularen Mechanismen

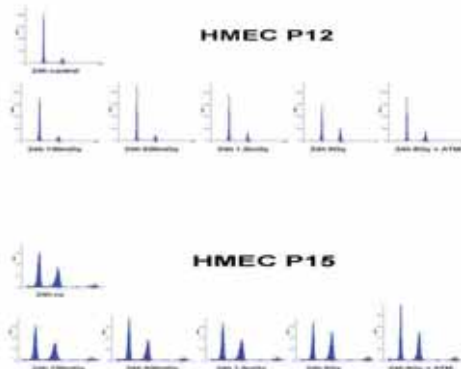


Abb. 3: FACS-Analyse der Zellzyklusverteilung von jungen und alten Brustdrüsenepithelzellen nach Exposition gegenüber verschiedenen Strahlendosen

der Altersabhängigkeit dieses Prozesses aufzuklären. (Ergebnisse vorgestellt bei der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Hamburg: Dörk T, Wieland B, Thren M, Hillemanns P, Hass R. Downregulation of a DNA damage barrier in aging human mammary epithelial cells. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2008; 68(Suppl. 1): S140)

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Förderung: MHH

Weitere Forschungsprojekte

A Morphological Study about the Effects of Photodynamic Therapy using topical applied HAL/MAL upon the Integrity of Cervical Epithelium

■ Projektleitung: Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.), Soergel, Phillipp (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Bedeutung von CD45-vermittelten Signalen bei Risikoschwangerschaften

■ Projektleitung: Schippert, Cordula (Dr. med.), Hass, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH

CD45RA/RO Ratios im intra-individuellen Schwangerschaftsverlauf

■ Projektleitung: Schippert, Cordula (Dr. med.)

Definition von Wachstumsrestriktion und Inzidenz schwerer Hirnblutungen

■ Projektleitung: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.), Bartels, Dorothee (Dr. med.); Kooperationspartner: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen an der Ärztekammer Hannover

Differenzierung von hämatopoetischen Stammzellen aus Nabelschnurblut zu Motoneuronen und Evaluation des therapeutischen Potenzials im ALS-Tiermodell

■ Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Klinik für Neurologie; Förderung: DGM

Effekte von Östrogen und Östrogen-/Gestagenkombinationen auf die Proliferation von primären Brustkrebszellen

■ Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Solvay Pharmaceuticals; Förderung: Industriemittel

Einfluss des operativen Stagings auf die onkologischen Ergebnisse bei Patientinnen mit Zervixkarzinom – AGO-Studie

■ Projektleitung: Hertel, Hermann (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Multicenter-Studie

Erfolgsaussichten von mikrochirurgischen Rekonstruktionen der Adnexe – eine Alternative zur In-vitro-Fertilisation ?

■ Projektleitung: Schippert, Cordula (Dr. med.), Schlösser, Hans (Prof. Dr. med.)

Erlebt die Mikrochirurgie bei tubarer Sterilität angesichts der Änderungen im Rahmen des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes eine Renaissance ?

■ Projektleitung: Schippert, Cordula (Dr. med.), Garcia-Rocha, Guillermo-Jose (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Europäischer Masterstudiengang für Hebammenwissenschaft an der Medizinischen Hochschule Hannover

■ Projektleitung: Groß, Mechthild (Dr. phil.); Kooperationspartner: Partneruniversitäten in 5 europäischen Ländern; Förderung: EU

Evaluation of the the Cervatec p16INK4a ELISA test performed on clinical material obtained after conventional Pap cytology sampling

■ Projektleitung: Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Petry, K.-U. (Prof. Dr. med.) Frauenklinik Wolfsburg; Förderung: Industriemittel

Früherkennung des Zervixkarzinoms durch Selbstabnahme auf Humane Papillomvirus-DNA

■ Projektleitung: Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.); Förderung: Dr. Mildred Scheel Stiftung für Krebsforschung

Genetische Dispositionen für Mammakarzinom

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.) Institut für Strahlentherapie der MHH; Easton, Douglas F. (Prof. Dr.) University of Cambridge; Khusnutdinova, Elza (Prof. Dr.), Russian Academy of Science; Lubinski, Jan (Prof. Dr.), Pomeranian Medical University of Szczecin; Förderung: BMBF, Cancer Research UK, EU

Lernbehinderungen von Frühgeborenen im Kindergartenalter (ECLS-Daten)

■ Projektleitung: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.); Bartels, Dorothee (PD Dr. med.), Brinkhaus, Marjam (Dr. med.); Förderung: Wilhelm-Hirte Stiftung, Hannover

Methylaminolevulinate (MAL) and hexaminolevulinate (HAL) photodynamic therapy (PDT) of cervical squamous intraepithelial lesions (SIL) – a double-blind dose-finding study

■ Projektleitung: Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Onsrud, M. (Prof.), Oslo; Förderung: Industriemittel

Mikrochirurgische Refertilisation nach Tubensterilisation – Erfolgsaussichten im Vergleich zur In-vitro-Fertilisation

■ Projektleitung: Schippert, Cordula (Dr. med.); Garcia-Rocha, Guillermo-Jose (Dr. med.)

Molekulare Determinanten der Strahlensensibilität

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Karstens, Johann H. (Prof. Dr. med.), Institut für Strahlentherapie, MHH; Schindler, Detlev (Prof. Dr. med.), Biozentrum, Universität Würzburg; Wiesmüller, Lisa (Prof. Dr. rer. nat.), Frauenklinik, Universität Ulm; Lavin, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Queensland Institute for Medical Research, Brisbane; Förderung: HiLF, Hannelore-Munke-Stipendium, Deutsche Krebshilfe

Molekulare Faktoren in der Verursachung von Erkrankungen bei Neugeborenen (ELGAN-Studie)

■ Projektleitung: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Leviton, Alan (Professor), Boston; Förderung: National Institute for Neurological Disorders and Stroke, U.S.A.

Neonatal Estimation Of Brain damage Risk And Identification of Neuroprotectants (NEOBRAIN)

■ Projektleitung: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: 13 europäische universitäre und industrielle Partner; Förderung: EU

Neuregulin-Produktion in LPS-stimulierten humanen Monozyten

■ Projektleitung: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.); Dammann, Christiane E.L. (Prof. Dr. med.); Förderung: Wilhelm-Hirte Stiftung, Hannover

Operative Behandlung der ausgeprägten Endometriose nach vorausgehender Therapie mit GnRH-Analoga: Rezidivhäufigkeit und postoperative Schwangerschaftsrate

■ Projektleitung: Schippert, Cordula (Dr. med.), Schlösser, Hans-Walter (Prof. Dr. med.)

Planung, Durchführung und wissenschaftliche Evaluation einer Aufklärungskampagne zum Shaken Baby Syndrome

■ Projektleitung: D.B. Bartels, M.J. Brinkhaus, A. Debertin, C.E. Dammann, N. Wilke; Kooperationspartner: U. Walter, S. Kramer; Förderung: Industriemittel

Prozessorientierte Betreuung während des Gebärens

■ Projektleitung: Groß, Mechthild (Dr. phil.); Förderung: DFG

SNP8NRG221533 und Hirnschäden bei Frühgeborenen

■ Projektleitung: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wilhelm Hirte Stiftung, Hannover

Untersuchungen zum Alterungsprozess normaler humaner Brustepithelzellen im Hinblick auf eine mögliche Brustkrebsentwicklung

■ Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.)

Untersuchung zur Wirkungsweise von Zervixschleim auf die Stabilität unterschiedlicher siRNAs

■ Projektleitung: Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.), Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: T. Evans, Novartis Institute of Biomedical Research, Cambridge, USA; Förderung: Industriemittel

Varianten der homologen Rekombinationsreparatur

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Dikomey, Ekkehard (Prof. Dr. rer. nat.), Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg; Förderung: Spierlings-Stiftung

Wertigkeit der vaginalen Sakrokolporektomiepexie zur Behandlung des Descensus

■ Projektleitung: Hertel, Hermann (PD Dr. med.)

Wertigkeit des Sentinelkonzepts beim Vulvakarzinom

■ Projektleitung: Hertel, Hermann (PD Dr. med.); Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Multicenterstudie

Wertigkeit des SPECT-CT bei der Detektion von Sentinellymphknoten gynäkologischer Malignome

■ Projektleitung: Hertel, Hermann (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Nuklearmedizin

Originalpublikationen

- Altgassen C, Hertel H, Brändstadt A, Köhler C, Dürst M, Schneider A, AGO Study Group. Multi-center validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J.Clin.Oncol.* 2008;26(18):2943-2951
- Ayerle GM, Hecker H, Frömke C, Hillemanns P, Gross MM. Zusammenhänge zwischen Anwesenheit der Hebamme, Interventionen und dem Outcome der Geburt. *Z.Geburtshilfe Neonatol.* 2008;212(5):176-182
- Bertram C, Hass R. MMP-7 is involved in the aging of primary human mammary epithelial cells (HMEC). *Exp.Gerontol.* 2008;43(3):209-217
- Bertram C, Hass R. Matrix metalloproteinase-7 and the 20S proteasome contribute to cellular senescence. *Sci.Signal.* 2008;1(12):pt1
- Bertram C, von Neuhoff N, Skawran B, Steinemann D, Schlegelberger B, Hass R. The differentiation/retrodifferentiation program of human U937 leukemia cells is accompanied by changes of VCP/p97. *BMC Cell Biol.* 2008;9:12
- Bischoff SC, Mailer R, Pabst O, Weier G, Sedlik W, Li Z, Chen JJ, Murphy DL, Gershon MD. Role of serotonin in intestinal inflammation: knock-out of serotonin reuptake transporter exacerbates 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid colitis in mice. *Am.J.Physiol.Gastrointest.Liver Physiol.* 2009;296(3):G685-G695
- Bogdanova N, Cybulski C, Bermisheva M, Datsyuk I, Yamini P, Hillemanns P, Antonenkova NN, Khusnutdinova E, Lubinski J, Dörk T. A nonsense mutation (E1978X) in the ATM gene is associated with breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat.* 2008;DOI: 10.1007/s10549-008-0189-9
- Bogdanova N, Feshchenko S, Schürmann P, Waltes R, Wieland B, Hillemanns P, Rogov YI, Dammann O, Bremer M, Karstens JH, Sohn C, Varon R, Dörk T. Nijmegen Breakage Syndrome mutations and risk of breast cancer. *Int.J.Cancer* 2008;122(4):802-806
- Cybulski C, Gorski B, Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, Debniak T, Wokolorczyk D, Jakubowska A, Serrano-Fernandez P, Dörk T, Narod SA, Lubinski J. The effect of CHEK2 missense variant 1157T on the risk of breast cancer in carriers of other deleterious CHEK2 or BRCA1 mutations. *J.Med. Genet.* 2009;46(2):132-135
- Dammann O, O'Shea TM. Cytokines and perinatal brain damage. *Clin.Perinatol.* 2008;35(4):643-663
- Das AM, Illsinger S, Hartmann H, Oehler K, Bohnhorst B, Kuehn-Velten N, Luecke T. Prenatal Benzoate Treatment in Urea Cycle Defects. *Arch.Dis. Child.Fetal Neonatal Ed.* 2008;DOI: 10.1136/adc.2008.144824
- David M, Gross MM, Wiemer A, Pachaly J, Vetter K. Prior cesarean section-An acceptable risk for vaginal delivery at free-standing midwife-led birth centers? Results of the analysis of vaginal birth after cesarean section (VBAC) in German birth centers. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 2009;142(2):106-110
- Fletcher O, Johnson N, Dos Santos Silva I, Kilpivaara O, Aittomäki K, Blomqvist C, Nevanlinna H, Wasielewski M, Meijers-Heijerboer H, Broeks A, Schmidt MK, Van't Veer LJ, Bremer M, Dörk T, Chekmariova EV, Sokolenko AP, Imyanitov EN, Hamann U, Rashid MU, Brauch H, Justenhoven C, Ashworth A, Peto J. Family History, Genetic Testing, and Clinical Risk Prediction: Pooled Analysis of CHEK2*1100delC in 1,828 Bilateral Breast Cancers and 7,030 Controls. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009;18(1):230-234

- Friederici AD, Pannekamp A, Partsch CJ, Ulmen U, Oehler K, Schmutzler R, Hesse V. Sex hormone testosterone affects language organization in the infant brain. *Neuroreport* 2008;19(3):283-286
- Garcia-Closas M, Hall P, Nevanlinna H, Pooley K, Morrison J, Richesson DA, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Axelsson CK, Arias JI, Milne RL, Ribas G, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Zamora P, Brauch H, Justenhoven C, Hamann U, Ko YD, Bruening T, Haas S, Dörk T, Schürmann P, Hillemanns P, Bogdanova N, Bremer M, Karstens JH, Fagerholm R, Aaltonen K, Aittomäki K, von Smitten K, Blomqvist C, Mannermaa A, Uusitupa M, Eskelinen M, Tengström M, Kosma VM, Kataja V, Chenevix-Trench G, Spurdle AB, Beesley J, Chen X, Australian Ovarian Cancer Management Group, Kathleen Cuninghame Foundation Consortium For Research Into Familial Breast Cancer, Devilee P, van Asperen CJ, Jacobi CE, Tollenaar RA, Huijts PE, Klijn JG, Chang-Claude J, Kropp S, Slinger T, Flesch-Janys D, Mutschelknauss E, Salazar R, Wang-Gohrke S, Couch F, Goode EL, Olson JE, Vachon C, Fredericksen ZS, Giles GG, Baglietto L, Severi G, Hopper JL, English DR, Southey MC, Haiman CA, Henderson BE, Kolonel LN, Le Marchand L, Stram DO, Hunter DJ, Hankinson SE, Cox DG, Tamimi R, Kraft P, Sherman ME, Chanock SJ, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, Klijn JG, Hoening MJ, Meijers-Heijboer H, Collee JM, van den Ouweland A, Uitterlinden AG, Liu J, Lin LY, Yuqing L, Humphreys K, Czene K, Cox A, Balasubramanian SP, Cross SS, Reed MW, Blows F, Driver K, Dunning A, Tyrer J, Ponder BA, Sangrajrang S, Brennan P, McKay J, Odefrey F, Gabrieau V, Sigurdson A, Doody M, Struewing JP, Alexander B, Easton DF, Pharoah PD. Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility Loci by clinical and pathological characteristics. *PLoS Genet.* 2008;4(4):e1000054
- Gatz SA, Keimling M, Baumann C, Dörk T, Debatin KM, Fulda S, Wiesmüller L. Resveratrol modulates DNA double-strand break repair pathways in an ATM/ATR-p53- and -Nbs1-dependent manner. *Carcinogenesis* 2008;29(3):519-527
- Geerling J, Gösling T, Gösling A, Ortega G, Kendoff D, Citak M, Krettek C, Hübner T. Navigated pedicle screw placement: experimental comparison between CT- and 3D fluoroscopy-based techniques. *Comput.Aided Surg.* 2008;13(3):157-166
- Goebel JC, Soergel P, Pruggmayer M, Mühlhaus K, Stuhmann M, Scharf A. Prenatal diagnosis of the Rhesus D fetal blood type on amniotic fluid in daily practice. *Arch.Gynecol.Obstet.* 2008;277(2):155-160
- Grundmann M, Woywodt A, Kirsch T, Hollwitz B, Oehler K, Erdbruegger U, Haller H, Haubitz M. Circulating endothelial cells: a marker of vascular damage in patients with preeclampsia. *Am.J.Obstet. Gynecol.* 2008;198(3):317.e1-317.e5
- Hampl M, Hantschmann P, Michels W, Hillemanns P, German multicenter study group. Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: Results of a multicenter study in Germany. *Gynecol.Oncol.* 2008;111(2):282-288
- Hillemanns P, Breugelmanns JG, Giesecking F, Benard S, Lamure E, Littlewood KJ, Petry KU. Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: a cross-sectional study. *BMC Infect.Dis.* 2008;8:76
- Hillemanns P, Wang X, Hertel H, Andikyan V, Hillemanns M, Stepp H, Soergel P. Pharmacokinetics and selectivity of porphyrin synthesis after topical application of hexaminolevulinat in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Am.J.Obstet. Gynecol.* 2008;198(3):300.e1-300.e7

- Hollwitz B, Rinnau F, Holm S, Petry KU, Hillemanns P. HPV-assoziierte anogenitale Neoplasien : jährliches Screening bei allen HIV-Patienten notwendig. *MMW Fortschr.Med.* 2008;150 Spec No 1:30-2, 34
- Hörmansdörfer C, Scharf A, Golatta M, Vaske B, Corral A, Hillemanns P, Schmidt P. Comparison of Prenatal Risk Calculation (PRC) with PIA Fetal Database software in first-trimester screening for fetal aneuploidy. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2009;33(2):147-151
- Hörmansdörfer C, Scharf A, Golatta M, Vaske B, Hillemanns P, Schmidt P. Preliminary analysis of the new ‚Prenatal Risk Calculation (PRC)‘ software. *Arch.Gynecol.Obstet.* 2009;279(4):511-515
- Kieckbusch H, Coldewey SM, Hollenhorst J, Haeseler G, Hillemanns P, Hertel H. Patent blue sentinel node mapping in cervical cancer patients may lead to decreased pulse oximeter readings and positive methaemoglobin results. *Eur.J.Anaesthesiol.* 2008;25(5):365-368
- Knobloch K, Tepe J, Lichtinghagen R, Luck HJ, Vogt PM. Simultaneous hemodynamic and serological cardiotoxicity monitoring during immunotherapy with trastuzumab. *Int.J.Cardiol.* 2008;125(1):113-115
- Knobloch K, Tepe J, Rossner D, Lichtinghagen R, Luck HJ, Busch KH, Vogt PM. Combined NT-pro-BNP and CW-Doppler ultrasound cardiac output monitoring (USCOM) in epirubicin and liposomal doxorubicin therapy. *Int.J.Cardiol.* 2008;128(3):316-325
- Kote-Jarai Z, Easton DF, Stanford JL, Ostrander EA, Schleutker J, Ingles SA, Schaid D, Thibodeau S, Dörk T, Neal D, Cox A, Maier C, Vogel W, Guy M, Muir K, Lophatananon A, Kedda MA, Spurdle A, Stegling S, John EM, Giles G, Hopper J, Chapman PO, Hutter P, Foulkes WD, Hamel N, Salinas CA, Koopmeiners JS, Karyadi DM, Johanneson B, Wahlfors T, Tammela TL, Stern MC, Corral R, McDonnell SK, Schürmann P, Meyer A, Kuefer R, Leongamornlert DA, Tymrakiewicz M, Liu JF, O’Mara T, Gardiner RA, Aitken J, Joshi AD, Severi G, English DR, Southey M, Edwards SM, Al Olama AA, PRACTICAL Consortium, Eeles RA. Multiple novel prostate cancer predisposition loci confirmed by an international study: the PRACTICAL Consortium. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 2008;17(8):2052-2061
- McElrath TF, Hecht JL, Dammann O, Boggess K, Onderdonk A, Markenson G, Harper M, Delpapa E, Allred EN, Leviton A, for the ELGAN Study Investigators. Pregnancy Disorders That Lead to Delivery Before the 28th Week of Gestation: An Epidemiologic Approach to Classification. *Am.J.Epidemiol.* 2008;168(9):980-989
- Meyer A, Dörk T, Bogdanova N, Brinkhaus MJ, Wiese B, Hagemann J, Serth J, Bremer M, Baumann R, Karstens JH, Machtens S. TGFB1 gene polymorphism Leu10Pro (c.29T>C), prostate cancer incidence and quality of life in patients treated with brachytherapy. *World J.Urol.* 2008;DOI: 10.1007/s00345-008-0354-0
- Meyer A, Schürmann P, Ghahremani M, Kocak E, Brinkhaus MJ, Bremer M, Karstens JH, Hagemann J, Machtens S, Dörk T. Association of chromosomal locus 8q24 and risk of prostate cancer: A hospital-based study of German patients treated with brachytherapy. *Urol.Oncol.* 2008;DOI: 10.1016/j.urolonc.2008.04.010
- O’Shea TM, Kuban KC, Allred EN, Paneth N, Pagano M, Dammann O, Bostic L, Brooklier K, Butler S, Goldstein DJ, Hounshell G, Keller C, McQuiston S, Miller A, Pasternak S, Plesha-Troyke S, Price

- J, Romano E, Solomon KM, Jacobson A, Westra S, Leviton A, Extremely Low Gestational Age Newborns Study Investigators. Neonatal cranial ultrasound lesions and developmental delays at 2 years of age among extremely low gestational age children. *Pediatrics* 2008;122(3):e662-9
- Petry KU, Breugelmans JG, Benard S, Lamure E, Littlewood KJ, Hillemanns P. Cost of screening and treatment of cervical dyskaryosis in Germany. *Eur. J.Gynaecol.Oncol.* 2008;29(4):345-349
- Purevdorj E, Zscheppang K, Hoymann HG, Braun A, von Mayersbach D, Brinkhaus MJ, Schmiedl A, Dammann CE. ErbB4 deletion leads to changes in lung function and structure similar to bronchopulmonary dysplasia. *Am.J.Physiol.Lung Cell.Mol. Physiol.* 2008;294(3):L516-22
- Reincke S, Govbakh L, Wilhelm B, Jin H, Bogdanova N, Bremer M, Karstens JH, Dörk T. Mutation analysis of the MDM4 gene in German breast cancer patients. *BMC Cancer* 2008;8:52
- Schippert C, Garcia-Rocha GJ, Schaff C, Soergel P, Staboulidou I, Schlösser HW. Rekonstruktive, organerhaltende Mikrochirurgie bei Störungen der Tubenfunktion: nach wie vor eine Alternative zur In-vitro-Fertilisation (IVF). *Geburtsh Frauenheilk* 2008;68(10):998-1007
- Schmidt P, Hörmansdörfer C, Oehler K, Härtel H, Hillemanns P, Scharf A. Dreidimensionale Scatterplotanalyse zur Risikoeinschätzung für fetale Aneuploidien 1. *Z.Geburtshilfe Neonatol.* 2008;212(4):127-135
- Schmidt P, Hörmansdörfer C, Pruggmayer M, Schütte C, Neumann A, Gerritzen A, Vaske B, Hillemanns P, Scharf A. Improved prenatal aneuploidy screening using the novel advanced first-trimester screening algorithm: A multicenter study of 10,017 pregnancies. *J.Clin.Ultrasound* 2008;36(7):397-402
- Schmidt P, Hörmansdörfer C, Staboulidou I, Hillemanns P, Scharf A. Using „Degree of Extremeness“ instead of „Multiples of Median“ in first trimester risk assessment for Down syndrome-an improved method or just a gimmick in face of political motivations? *Arch.Gynecol.Obstet.* 2008;278(2):119-124
- Schmidt P, Hörmansdörfer C, Staboulidou I, Seydel J, Vaske B, Brocker K, Hillemanns P. Gesundheitsökonomische Aspekte des Downsyndrom-Screenings. *Geburtsh Frauenheilk* 2008;68(01):69-76
- Schmidt P, Staboulidou I, Elsässer M, Vaske B, Hillemanns P, Scharf A. How imprecise may the measurement of fetal nuchal translucency be without worsening first-trimester screening? *Fetal. Diagn.Ther.* 2008;24(3):291-295
- Serrano-Fernandez P, Debnick T, Gorski B, Bogdanova N, Dörk T, Cybulski C, Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, Wokolorczyk D, Narod SA, Lubinski J. Synergistic interaction of variants in CHEK2 and BRCA2 on breast cancer risk. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008;DOI: 10.1007/s10549-008-0249-1
- Soergel P, Wang X, Stepp H, Hertel H, Hillemanns P. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia with hexaminolevulinate. *Lasers Surg. Med.* 2008;40(9):611-615
- Staboulidou I, Miller K, Göhring G, Hillemanns P, Wüstemann M. Prenatal Diagnosis of an Epignathus Associated with a 49,XXXXY Karyotype - A Case Report. *Fetal.Diagn.Ther.* 2008;24(3):313-317
- Staboulidou I, Soergel P, Vaske B, Hillemanns P. The influence of lunar cycle on frequency of birth, birth complications, neonatal outcome and the gender - a retrospective analysis. *Acta Obstet. Gynecol.Scand.* 2008;87(8):875-879

Staboulidou I, Wüstemann M, Schmidt P, Gün-
ter HH, Hillemanns P, Scharf A. Einfluss von
zirkadianer Rhythmik auf fetale und maternale
Dopplerparameter - Ist eine tageszeitliche Ver-
änderung nachweisbar? Z.Geburtshilfe Neonatol.
2008;212(2):47-52

Staboulidou I, Wüstemann M, Vaske B, Scharf A,
Hillemanns P, Schmidt P. Interobserver Variability
of the Measurement of Fetal Nasal Bone Length
between 11 + 0 and 13 + 6 Gestation Weeks
among Experienced and Inexperienced Sonogra-
phers. Ultraschall Med. 2009;30(1):42-6

Stanke F, Ballmann M, Bronsveld I, Dörk T, Gallati
S, Laabs U, Derichs N, Ritzka M, Posselt HG, Harms
HK, Griese M, Blau H, Mastella G, Bijman J, Veeze
H, Tümmeler B. Diversity of the basic defect of ho-
mozygous CFTR mutation genotypes in humans.
J.Med.Genet. 2008;45(1):47-54

Wang XL, Wang HW, Hillemanns P, Hamblin MR.
Distinctive features of foreskin condylomata acu-
minata associated with diabetes mellitus. Acta
Derm.Venereol. 2008;88(6):578-583

Übersichtsarbeiten

Bertram C, Hass R. Cellular responses to reactive
oxygen species-induced DNA damage and aging.
Biol.Chem. 2008;389(3):211-220

Dammann O, Bueter W, Leviton A, Gressens P,
Dammann CE. Neuregulin-1: a potential endo-
genous protector in perinatal brain white matter
damage. Neonatology 2008;93(3):182-187

Hertel H, Schneider A, Altgassen C, Hillemanns
P. Zervixkarzinom : laparoskopisch assistier-
te vaginale Operationstechniken. Gynäkologie
2008;41(5):355-360

Hillemanns P. Prävention von Zervix- und Vulvakar-
zinomen. Gynäkologie 2008;41(7):500-507

Hillemanns P. HPV-Impfung : auch für Hausärzte
ein Thema. CME : Premium-Fortbildung für die
medizinische Praxis 2008;5(2):7-15

Hillemanns P, Löning M. Gesetzliches Krebsfrüh-
erkennungsprogramm in Deutschland (GKFP).
Frauenheilkunde up2date 2008;2:259-277

Maiz N, Valencia C, Emmanuel EE, Staboulidou
I, Nicolaides KH. Screening for adverse preg-
nancy outcome by ductus venosus Doppler at
11-13+6 weeks of gestation. Obstet.Gynecol.
2008;112(3):598-605

Park-Simon TW, Hillemanns P. Nachsorge beim
Mammakarzinom. Onkologie 2008;14(5):520-525

Soergel P, Löning M, Staboulidou I, Schippert C,
Hillemanns P. Photodynamic diagnosis and therapy
in gynecology. J.Environ.Pathol.Toxicol.Oncol.
2008;27(4):307-320

Westhoff-Bleck M, Hilfiker-Kleiner D, Gün-
ter HH, Schieffer E, Drexler H. Management
kardiovaskulärer Erkrankungen während der
Schwangerschaft: Vitien, Myokardinfarkt und
Schwangerschaftskardiomyopathie. Internist
(Berl) 2008;49(7):805-810

Abstracts

2008 wurden 16 Abstracts publiziert.

Promotionen

Harnecke, Katja (Dr. med.): Bedeutung von
Poly(ADP-Ribose)Polymerase-1 (PARP-1) für Dif-
ferenzierung, Alterung und chemotherapeutische
Ansätze in der Tumorthherapie am Beispiel von
humanen TUR Leukämiezellen.

Beußel, Sandra (Dr. med.): Strahlensensibilitäts-
varianten als Ursache des Nijmegen Breakage
Syndroms und bei Patientinnen mit bilateralem
Mammakarzinom.

Gerriets, Katrin (Dr. med.): Varianten der Reparaturgene RAD51, XRCC2, XRCC3 und XRCC4 beim bilateralen Mammakarzinom.

Tzialidou, Irina (Dr. med.): Doppelfehlbildungen des Uterus und der Vagina, deren Komplikationen und mögliche Therapien.

Wissenschaftspreise

Bogdanova, Natalia (Dr. rer. nat.): Hannelore-Munke-Forschungsstipendium.

Harnecke, Katja (Dr. med.): Promotionspreis der Gesellschaft der Freunde der MHH.

Schippert, Cordula (OÄ Dr. med.): Die rekonstruktive, funktionswiederherstellende Mikrochirurgie ist bei tubarer Sterilität nach wie vor eine Alternative zur In-vitro-Fertilisation! Ergebnisse von 553 mikrochirurgischen Operationen; Vortragspreis beim 124. Kongress der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe als „Leuchtfener des Nordens“; Entwicklung eines neuen Biomarkers zur frühzeitigen Diagnose einer erneuten, rezidivierenden Abort- bzw. Frühgeburtsneigung? Intraindividuelle Veränderungen maternaler CD45-T-Lymphozyten- Antigene bzw. deren Ratio: Ergebnisse einer Pilotstudie; Posterpreis beim 124. Kongress der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.

Nowotzek, Agnes (cand. med.): Zeitpunkte der geburtshilflichen Periduralanalgesie in Niedersachsen; Posterpreis beim 124. Kongress der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.

Patente

Dammann, C.E.L. (Prof. Dr. med.)/ Dammann, O. (Prof. Dr. med.): Use of Neuregulin-1 in reducing brain damage (PCT/US08/078995; Int. Filing date: Oct6/2008).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.): Reviewer für die Fachzeitschriften The Lancet, British Journal of Obstetrics and Gynecology, International Journal of Gynaecological Cancer, Gynecologic Oncology, European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproduction Biology und Public Health.

Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.): Gutachter für die Deutsche Krebshilfe e.V.; Reviewer für die Fachzeitschriften Breast Cancer Research & Treatment, Breast Care, DNA and Cell Biology, Hereditary Cancer in Clinical Practice, Human Molecular Genetics, Human Mutation, Human Reproduction, International Journal of Cancer, Intervirology, Journal of Cystic Fibrosis und Onkologe; Mitglied des Editorial Boards der Fachzeitschriften Hereditary Cancer in Clinical Practice und Balkan Journal of Medical Genetics, des Management Committees der europäischen COST-Aktion BM0606 „Collaborative Studies on Breast Cancer“, des Steering Committees des europäischen COGS Konsortiums sowie des Quality Control Boards des internationalen Breast Cancer Association Consortiums.

Hass, Ralf (Prof. Dr. med.): Editor der internationalen Fachzeitschriften Signal Transduction, Cell Communication and Signaling und The open Geriatric Medicine Journal sowie Präsident der Signal Transduction Society (STS).

Groß, Mechthild (Dr. phil.): 2. Vorsitzende der Deutschen Gesellschaft für Hebammenwissenschaft; Mitherausgeberin des Hebammen-Literatur-Dienstes HeLiDi; Mitglied des Research Standing Committees der International Confederation of Midwives sowie Mitglied im wissenschaftlichen Beirat zur Optimierung der Qualität in der außerklinischen Geburtshilfe (QUAG e.V.).

Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.): Gutachter für die United Cerebral Palsy (USA) und die Action Medi-

cal Research (UK); Reviewer für Archives of Disease in Childhood, American Journal of Obstetrics and Gynecology, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Journal of Neuroscience Research, Neuropathology and Applied Neurobiology, New England Journal of Medicine, Pediatric Research, Neonatology und Reproductive Science; Mitglied des Editorial Boards der Fachzeitschriften Acta Paediatrica, Early Human Development, Neonatology, und The Open Epidemiology Journal.

Bueter, Wolfgang (Dr. med.): Reviewer für die Fachzeitschriften American Journal of Obstetrics and Gynecology, Archives of Disease in Childhood, Investigative Ophthalmology & Visual Science, Journal of the American Association of Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Neonatology, Pediatric Research und Pediatrics.

Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Heinrich Lanfermann

Tel.: 0511/532-6654/-55 • E-Mail: neuroradiologie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/neuroradiologie.html

Forschungsprofil

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat sich in den letzten Jahren zu einer Schlüsseltechnologie der Neurowissenschaften entwickelt. Mit Unterstützung von DFG und BMBF sind neben der sog. funktionellen Bildgebung (fMRT) auch klinisch orientierte MR-Messverfahren weiterentwickelt worden. In der klinischen MR-Diagnostik werden bisher überwiegend hochaufgelöst die Anatomie und Morphologie pathologischer Veränderungen abgebildet. Führende Institutionen nutzen zudem Perfusions- und Diffusionstechniken, um z. B. tumoröse Prozesse exakter zu beschreiben. Leider ist es zurzeit nur möglich, qualitative Aussagen anhand von visuell fassbaren Kontrastunterschieden zu treffen, entsprechend werden vom Untersucher abhängig nur grobe Veränderungen erfasst. Geringergradige Schädigungen des Gehirnes entgehen dem Nachweis. Aus diesem Grunde werden im Institut für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie quantitative MR-Methoden entwickelt, die verschiedene physikalische Messparameter erfassen und eine exaktere Verlaufsbeurteilung zerebraler Prozesse zulassen. Diese neuen MR-Messverfahren wurden bereits bei größeren Kollektiven von Normalpersonen eingesetzt. Es gelingt jetzt zuverlässig, auch geringe Abweichungen von einer normalen Hirnentwicklung zu erfassen. Zudem ist es u. a. möglich, bei Kindern mit angeborenen Stoffwechselstörungen rechtzeitig festzulegen, ob eine für das Kind risikoreiche und sehr kostspielige Knochenmarktransplantation erforderlich ist. Im Verlauf ist der Erfolg oder Misserfolg der Therapie unter Einsatz weiterer quantitativer Messungen zu fassen. Auch die prognostische Beurteilung von verwandten Genträgern ohne klinische Auffälligkeiten gelingt. So wurden bereits frühe Knochenmarktransplantationen indiziert und damit eine spätere langjährige Behinderung vermieden. Außerdem konnte in Einzelfällen bei nur geringen Hirnveränderungen erfolgreich auf unnötige Knochenmarktransplantationen verzichtet werden.

Von besonderer Bedeutung sind zudem spektroskopische Verfahren, die sich zu einem zuverlässigen Messinstrument für den zerebralen Stoffwechsel entwickeln. Insbesondere die aktuellen MR-Entwicklungen mit sehr kurzen sog. Echozeiten und auch der Möglichkeit, farbodierte Metabolit-Karten von pathologischen Hirnveränderungen zu erstellen, erhöhen den Wert dieses Verfahrens erheblich. Damit werden pathologische Prozesse des Gehirnes hinsichtlich der Ursachen besser zugeordnet, tumoröse Veränderungen exakter graduiert und bei niedriggradigen Gliomen eine prognostische Einschätzung ermöglicht. Risikoreiche und aufwendige Therapiemaßnahmen können gezielter, für den Patienten schonender und insgesamt kostengünstiger eingesetzt werden.

Zukünftig wird auch die bisher überwiegend in der Grundlagenforschung eingesetzte funktionelle

MR-Bildgebung (fMRT) für die Beurteilung zerebraler Erkrankungen zum Einsatz kommen. Aus diesem Grund ist erheblich in die dafür erforderliche MR-Spezialausstattung (u. a. Eyetracker und Postprocessing-Software) investiert worden. So können unter der Voraussetzung verfügbarer MR-Messzeiten auch interdisziplinäre Projekte der klinisch orientierten neurowissenschaftlichen Forschung realisiert werden. Ein weiteres spannendes Forschungsthema wird in dem vorliegenden Beitrag über spezielle Diffusionstechniken vorgestellt.

Forschungsprojekte

Detektion mikrostruktureller Veränderungen mittels neuester Diffusionstechniken

Stand der Bildgebung:

Mit der Einführung der Magnetresonanztomographie in die radiologische Diagnostik wurde es möglich, anatomische Strukturen sehr genau abbilden zu können. Insbesondere die Darstellung von Weichgeweben wurde gegenüber der Computertomographie deutlich verbessert. In den letzten Jahren ist es möglich geworden, neben der genauen anatomischen Abbildung auch metabolische Vorgänge im Körper zu messen. Die ¹H-MR-Spektroskopie erlaubt die Messung der chemischen Zusammensetzung von Geweben. Die so erhaltenen Informationen geben Auskunft über zum Beispiel das Ausmaß des Zellmembran-Umbaus (Cholin/Glycerophosphocholin-Konzentration) bei Tumoren oder die Intaktheit neuronalen Gewebes (N-Acetyl-Aspartat-Konzentration). Durch die Messung des zeitlichen Verlaufes des MR-Signales nach einer Kontrastmittelinjektion können Durchblutungsparameter wie das Blutvolumen oder der Blutfluss in einem Organ bestimmt werden. Diese Informationen werden bei der Beurteilung z.B. eines Schlaganfalles oder von Hirntumoren verwendet.

Neben der streng anatomischen Darstellung und der Abbildung von physiologischen Prozessen ist es wünschenswert, auch mikrostrukturelle Unterschiede von Geweben oder mikrostrukturelle Veränderungen bei Erkrankungsprozessen zu detektieren, bevor sie als makrostrukturelle Organveränderungen in der anatomischen Darstellung erkennbar sind. Eine solche Technik ist die Messung der Molekülbeweglichkeit in einem Gewebe (Diffusionstechnik).

Wir verwenden eine auf der Diffusionstechnik beruhende Prototyp-Sequenz, die neue Informationen über die Gewebebeschaffenheit liefert. Ziel der aktuellen Studien ist die Evaluation dieser Prototyp-Sequenz mit der Frage, was genau erfasst wird und was mit Hilfe dieser Informationen differenziert werden kann.

Kurze Darstellung der Grundlagen der Diffusionstechnik:

Diffusion im Allgemeinen beschreibt den Transport von Materie durch ein zufälliges Vermischen von Molekülen oder Ionen. Die Mobilität von Molekülen in einem Gewebe oder einer Lösung kann durch den Diffusionskoeffizienten D charakterisiert werden. Dieser hängt ab von der Bewegungstrecke eines Teilchens in einer bestimmten Zeit. Der Zusammenhang wird durch die sog. Einstein-Gleichung beschrieben (ξ = erreichte Distanz, τ = Zeit): $D = \xi^2 / 6\tau$

Die treibende Kraft hierfür ist entweder ein Konzentrationsgefälle (Fick'sche Gesetze) oder die

Temperatur (Brown'sches Gesetz). In biologischen Geweben ist die Brown'sche Molekularbewegung von besonderer Bedeutung. Neben der Temperatur beeinflussen zudem das Molekulargewicht und intermolekulare Interaktionen (Viskosität) die Diffusion. Auch die zugrunde liegende Gewebestruktur mit die freie Bewegung limitierenden Zellmembranen und unterschiedlichen Kompartimenten (z.B. intra- und extrazellulärer Raum, Zellorganellen, Organgrenzen) können die Diffusion von Molekülen modifizieren.

Die theoretisch-methodischen Grundlagen für die Untersuchung der Diffusion mit Hilfe des MRT wurden schon 1965 durch Stejskal und Tanner gelegt, die das MR-Signalverhalten in Gegenwart eines zusätzlichen Magnetfeldgradienten beschrieben. Der messbare Diffusionskoeffizient wird auch als der „scheinbare Diffusionskoeffizient“ (ADC) bezeichnet, da er nicht die wahre intrinsische Diffusion abbildet sondern von der Interaktion diffundierender Teilchen mit Zellstrukturen während einer Diffusionszeit abhängt. Bei typischen Echozeiten von ca. 50ms ergibt sich für Wasser mit einem Diffusionskoeffizienten von $D = 3 \cdot 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ somit eine Diffusionsstrecke von ca. $10 \mu\text{m}$, dieses entspricht etwa der Größe von Zellen. Würden nur sehr kurze Diffusionszeiten eingesetzt, so wäre die zurückgelegte Strecke überwiegend von der Viskosität des Mediums abhängig. Bei längeren Echozeiten sind im Gegensatz zu sehr kurzen Echozeiten vermehrt Interaktionen eines diffundierenden Moleküles mit Diffusionsbarrieren wahrscheinlich. So ist es möglich, bei längeren Diffusionszeiten Messwerte zu erhalten, die von der lokalen Gewebestruktur abhängen und Rückschlüsse auf die Gewebecharakteristik erlauben.

Ein Teilchen kann ausgehend von seinem Startpunkt in verschiedene Richtungen diffundieren. Dabei kann die zurücklegbare Wegstrecke in die eine Richtung kürzer sein als bei einer anderen Richtung. Ist die zurücklegbare Wegstrecke in alle Raumrichtungen gleich, so wird dies als isotrope Diffusion bezeichnet. Wird aber die Diffusion durch Barrieren wie z.B. Zellwände oder Faserbahnen behindert, so wird von einer anisotropen Diffusion gesprochen. Auf diese Art und Weise ist es möglich, über eine Bestimmung der Anisotropie eines Gewebes strukturelle Subtypen zu identifizieren. Die weiße Substanz des Hirngewebes weist eine größere Anisotropie als die graue Substanz auf. Dies wird auf die longitudinal orientierten Faserbahnen mit ihren Myelinscheiden, Axonmembranen und Neurofibrillen (Mikrotubuli, Neurofilamente) zurückgeführt.

Mitte der 80-iger Jahre fand die Diffusions-gewichtete Bildgebung Eingang in neuroradiologische Diagnostik im Rahmen der akuten Schlaganfalldetektion. Hierbei kommt es in den entsprechenden Sequenzen zu einer Signalsteigerung in den Hirnarealen, in denen durch die Ischämie-bedingte Sauerstoffschuld eine Einschränkung der Na/K-ATPase und somit eine Störung des Wasserhaushaltes mit Zellschwellung hervorgerufen wird. Es besteht die Hypothese, dass durch die Zellschwellung die interzelluläre Diffusion behindert wird und der ADC-Wert im frisch infarzierten Gewebe abnimmt. Zusätzlich wird eine Zunahme der intrazellulären Viskosität diskutiert.

Der ADC-Wert beschreibt also den Zusammenhang zwischen Diffusionszeit und dabei zurückgelegter Diffusionsdistanz. Der Begriff der Fraktionalen Anisotropie (FA) kennzeichnet den Anteil an gerichteter Diffusion in einem Gewebe, ein Wert von $FA = 0$ entspricht dabei einer isotropen Diffusion, während ein Wert von $FA = 1$ eine ausschließlich in eine Richtung erfolgende Diffusion beschreibt.

Werden für ein einzelnes Volumenelement die Messwerte für die Diffusion in jeweils 30 verschie-

denen Raumrichtungen betrachtet und diese Messwerte bezüglich ihrer Normalverteilung analysiert, so führt man eine Untersuchung der Diffusionskurtosis aus. Diese Methode wurde vor kurzem an der New York University von Jensen und Lu entwickelt. Sie wird als ein Index für die mikrostrukturelle Komplexität eines Gewebes betrachtet. Als Ergebnis wird eine Dimensions-lose Zahl geliefert, die für eine Gauß'sche Normalverteilung die Zahl Null ergibt. Positive Zahlen bedeuten eine Abweichung von der Normalverteilung und somit eine höhere strukturelle Komplexität.

Im Gegensatz zu den Analysen der Isotropie/Anisotropie und des ADC-Wertes liegt dieser Auswertung nicht eine Faserorientierung oder eine Diffusionsstrecke pro Zeiteinheit zugrunde, es können also sowohl weiße als auch graue Substanz untersucht werden.

Diffusionsuntersuchungen bei Tumoren:

Intraparenchymale Tumore führen zu einer Veränderung der normalen Struktur des Gewebes. Metastasen wachsen eher verdrängend, hirneigene Tumore wie z.B. Gliome dagegen eher infiltrierend. Diese Tumore bedingen also eine Störung der hochgradig komplexen Struktur des Hirngewebes. Deshalb ist die Diffusionstechnik geeignet, derartige pathologischen Hirnveränderungen zu erfassen.

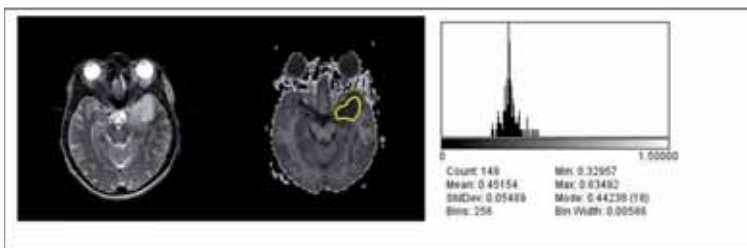


Abb. 1

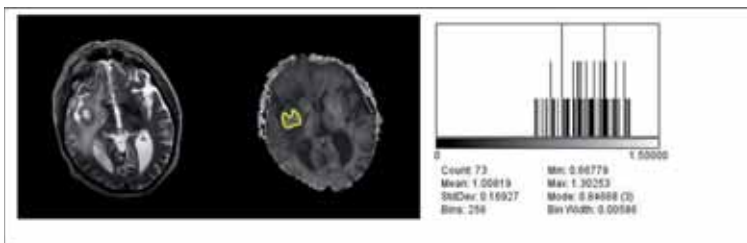


Abb. 2

In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass mit einer zunehmenden Malignisierung die ADC-Werte in dem Tumorgewebe abnehmen. Begründet wurde dies unter anderem mit einer erhöhten Zelldichte des Gewebes, die zu einer verminderten Diffusionsstrecke führt.

Im Rahmen einer Zusammenarbeit mit Dr. Jensen, New York University (USA), haben wir die Möglichkeit, Untersuchung der Diffusionskurtosis bei Hirntumoren durchzuführen.

Für die eigenen Untersuchungen wurde als Hypothese angenommen, dass mit einer zunehmenden Malignisierung hirneigener Gliome die Werte für die Diffusionskurtosis ansteigen. Innerhalb des Tumorgewebes steigt mit zunehmender Graduierung die Zelldichte an, es kommt zu einer Neovaskularisation. Innerhalb des Gewebes nehmen die Unregelmäßigkeit und damit die Komplexität zu.

Wir haben deshalb präoperativ Patienten mit dieser speziellen Diffusionstechnik untersucht.

Im ersten Beispiel (Abb. 1) ist in der axialen T2-gewichteten Aufnahme (links) eine hyperintense Raumforderung des linken Temporalpols erkennbar (Astrozytom WHO II). In dem Parameterbild der Diffusionskurtosis (mittlere Aufnahme) ist die Raumforderung dunkel gegenüber dem normalen Hirngewebe, die Histogrammanalyse der Kurtosis-Werte zeigt eine relativ homogene Verteilung der Zahlen.

Im zweiten Beispiel (Abb. 2) liegt ein hochgradiger hirneigener Tumor, ein Glioblastom, vor. In der axialen T2-gewichteten Aufnahme (links) ist in den Stammganglien der rechten Hirnhälfte eine Raumforderung abgebildet, die ein deutliches Umgebungsödem aufweist. In dem Parameterbild der Diffusionskurtosis-Auswertung (mittlere Abbildung) ist die Raumforderung hell abgrenzbar, anhand der Histogrammanalyse der ROI-Messwerte ist erkennbar, dass diese Raumforderung durch eine größere Abweichung der Diffusionswerte von der Normalverteilung charakterisiert ist.

Im Rahmen dieser Studie werden die Diffusionseigenschaften verschiedener Gliom-Graduierungen sowie von Metastasen miteinander verglichen. Parallel zu diesen Untersuchungen der Diffusionseigenschaften erfolgt ein Vergleich mit weiteren MR-Parametern, die in derselben Untersuchung gewonnen wurden. Hierzu zählen über die 1H-MR-Spektroskopie gewonnene Stoffwechselinformation sowie pathophysiologische Gewebeeinformationen bzgl. der Gewebedurchblutung (MR-Perfusion).

Zusammenfassung:

Die vorgestellten Beispiele zeigen, dass mit der neuen MR-Technik quantitative Informationen über die Gewebestruktur gewonnen werden können. Erste Ergebnisse deuten an, dass die unterschiedliche Gewebestruktur von Hirntumoren abhängig von ihrer Graduierung im MRT nichtinvasiv gemessen werden kann. Ziel ist es, in Kombination mit den weiteren physiologischen MR-Messverfahren die Diagnostik zu verbessern.

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr. med.); Kooperationspartner: Jensen, Jens (Dr.) New York University

Weitere Forschungsprojekte

1H-MR-Spektroskopie bei urämischer Enzephalopathie

■ Projektleitung: Bokemeyer, Martin (Dr. med.); Kooperationspartner: Weissenborn, Karin (Prof. Dr. med.) und Alwan, Güldan, Neurologie

1H-MR-Spektroskopie bei HCV-Enzephalopathie

■ Projektleitung: Bokemeyer, Martin (Dr. med.); Kooperationspartner: Weissenborn, Karin (Prof. Dr. med.), Goldbecker, Annemarie, Neurologie

1H-MR-Spektroskopie bei Typ I Diabetes mit rezidivierenden Hypoglykämien

■ Projektleitung: Bokemeyer, Martin (Dr. med.); Kooperationspartner: Weissenborn, Karin (Prof. Dr. med.), Suess, T, Neurologie

Lokalisationsstudien nach Auditory-Brainstem-Implant-OP mittels CT und MRT

■ Projektleitung: Bokemeyer, Martin (Dr. med.); Kooperationspartner: Lenarz, Thomas (Prof. Dr. med.) HNO-Klinik; Kretschmann, H.-J. (Prof. Dr. med.), Samii, M. (Prof. Dr. med. Dr. hc. mult.) INI

Roboterassistierte und optisch kontrollierte Insertion einer Cochlear Implant Elektrode

■ Projektleitung: Bokemeyer, Martin (Dr. med.); Kooperationspartner: Majdani, Omid (Dr. med.), Rau, Thomas (Dipl.-Ing.), Lenarz, Thomas (Prof. Dr. med.), HNO-Klinik; Grabbe, Eckhardt (Prof. Dr. med.), Uniklinik Göttingen

MR-Spektroskopie zur Differenzierung der normalen Myelinreifung bei gesunden Kindern

■ Projektleitung: Bültmann, Eva (Dr. med.); Kooperationspartner: Abt. Neuroradiologie des Universitätsklinikums Tübingen

MRT-Untersuchung bei Frühgeborenen zum eigentlichen Geburtstermin im Rahmen des NEOBRAIN Projektes

■ Projektleitung: Bültmann, Eva (Dr. med.); Kooperationspartner: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.), Kinderheilkunde

Intraindividueller Vergleich von Gd-BOPTA und Gd-DTPA in der kontrast-angehobenen MR-Angiographie der Halsgefäße und der zerebralen MR-Perfusion bei 3T bei Patienten mit einer einseitigen, symptomatischen Carotisstenose

■ Projektleitung: Bültmann, Eva (Dr. med.); Kooperationspartner: bt. Neuroradiologie des Universitätsklinikums Tübingen

Evaluierung der Sensitivitäten und Spezifitäten des T2-Mapping-Verfahrens

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (PD Dr. rer. nat. Dr. med.)

Quantitative Bestimmung von physiologischen und pathologischen Neurometabolitveränderungen im Gehirn mittels MR-Spektroskopie

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (PD Dr. rer. nat. Dr. med.)

Klinischer Einsatz des Diffusion-Tensor-Imaging-Verfahrens zum Nachweis von mikrostrukturellen Veränderungen bei seltenen Erkrankungen des ZNS

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (PD Dr. rer. nat. Dr. med.)

Vergleichsstudie PET/ CT/ MR zur Bestimmung der zerebralen Durchblutung bei hochgradigen Stenosen der A. carotis interna

■ Projektleitung: Donnerstag, Frank (Dr. med.)

Diffusionsbildgebung des Gehirns bei systemischen oder metabolischen Erkrankungen

■ Projektleitung: Donnerstag, Frank (Dr. med.)

Vaskuläre Bildgebung der Wirbelsäule bei thorakoabdominellen Aortenersatz

■ Projektleitung: Donnerstag, Frank (Dr. med.)

Untersuchung der Serotonin-Transporter-Bindung mittels [123I]ADAM SPECT bei Patienten mit Tourette-Syndrom und Zwangserkrankung vor und während der Behandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer

■ Projektleitung: Donnerstag, Frank (Dr. med.); Kooperationspartner: Berding, Georg (Prof. Dr. med.)
Klinik für Nuklearmedizin, Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie

Verhinderung des L-Arginin-Verlustes bei der Hämodialyse – Auswirkungen auf die zerebrale Durchblutung und die Gefäßsteifigkeit von Dialysepatienten

■ Projektleitung: Donnerstag, Frank (Dr. med.); Kooperationspartner: Kielstein, Jan (PD Dr. med.), Reising, Ansgar, Klinik für Nephrologie

Acute Cerebrovascular Events During Extracorporeal Circulation A Comparison of New Minimized Perfusion Circuit to Standard Cardiopulmonary Bypass

■ Projektleitung: Donnerstag, Frank (Dr. med.); Kooperationspartner: Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), HTTG-Chirurgie

A Phase III, Randomised, Parallel Group, Multi-Centre Study in Recurrent Glioblastoma Subjects to Compare the Efficacy of AZD2171 [RECENTINTM] Monotherapy and the Combination of AZD2171 with Lomustine to the Efficacy of Lomustine Alone

■ Projektleitung: Donnerstag, Frank (Dr. med.); Kooperationspartner: Nakamura, Makoto (PD Dr. med.), Tschan, Christoph Albrecht (Dr. med.), Klinik für Neurochirurgie

Efficacy and Safety of AP 12009 in Adult Patients with Recurrent or Refractory Anaplastic Astrocytoma (WHO grade III) as Compared to Standard Treatment with Temozolomide or BCNU: A Randomized, Actively Controlled, Open Label Clinical Phase III Study.

■ Projektleitung: Donnerstag, Frank (Dr. med.); Kooperationspartner: Nakamura, Makoto (PD Dr. med.), Tschan, Christoph Albrecht (Dr. med.), Klinik für Neurochirurgie

Intralabyrinthäre Akustikusneurinome

■ Projektleitung: Götz, Friedrich (Dr. med.); Kooperationspartner: Diensthuber, Marc (Dr. med.) HNO-Klinik

Besonderheiten der Felsenbeindiagnostik bei Säuglingen und Kleinkindern

■ Projektleitung: Götz, Friedrich (Dr. med.); Kooperationspartner: Lesinsky-Schiedat, Anke (Prof. Dr. med.), Kramer, Sabine, HNO-Klinik

Langzeitverlauf von Akustikusneurinomen

■ Projektleitung: Götz, Friedrich (Dr. med.); Kooperationspartner: Lenarz, Mino (PD Dr. med.)

Protektive Stentimplantation bei Tumorinfiltration der hirnversorgenden Arterien

■ Projektleitung: Götz, Friedrich (Dr. med.); Kooperationspartner: Stöver, Timo (Prof. Dr. med.)

CT-Bildgebung bei Schussverletzungen

■ Projektleitung: Götz, Friedrich (Dr. med.); Kooperationspartner: Stühmer, Constantin (Dr. med.)

Stentimplantation und TEA bei Carotisstenose

■ Projektleitung: Götz, Friedrich (Dr. med.); Kooperationspartner: Weissenborn, Karin (Prof. Dr. med.), Noll, Diana, Klinik für Neurologie

Bedeutung der Insertionstiefe bei CI-Revision

■ Projektleitung: Götz, Friedrich (Dr. med.); Kooperationspartner: Lesinski-Schiedat, Anke (Prof. Dr. med.), Frau cand. med. Kurth, HNO-Klinik

Schrägprojektionen beim Myelo-CT der HWS

■ Projektleitung: Götz, Friedrich (Dr. med.); Kooperationspartner: Grever, Eika (cand. med. dent), Senghaas, Patricia (Dr. med.), Neurochirurgie

Vaskuläre Malformationen im Kopf-Hals-Bereich

■ Projektleitung: Götz, Friedrich (Dr. med.); Kooperationspartner: Müller, Stephanie (cand. med. dent.)

Operative Therapie rekanalisierter Aneurysmen nach Coilembolisation

■ Projektleitung: Götz, Friedrich (Dr. med.); Kooperationspartner: Montibeller, Guilherme Ramina, Nakamura, Makoto (PD Dr. med.), Neurochirurgie

Spektroskopische Charakterisierung verschiedener Tumorentitäten

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr. med.)

Identifizierung prognostischer Informationen aus spektroskopischen Daten von Hirntumoren

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr. med.)

Korrelationen zwischen Perfusionsmessungen (Arterial Spin Labeling, KM-gestützte Perfusionsmessung) und Spektroskopie bei Hirntumoren

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr. med.)

Neue Diffusionstechniken (Kurtosis) bei der Diagnostik von Hirntumoren im Vergleich mit histopathologischen Befunden

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr. med.); Kooperationspartner: Jensen, Jens (Dr.), New York University; Schänzer (Dr. med.), Neuropathologie, J.W. Goethe-Universität Frankfurt/Main

Wert von Diffusions-Kurtosis-, Diffusions-ADC- und -FA-Werten zur Gewebe- und Tumortypisierung im Vergleich zu Spektroskopie- und Perfusionsdaten

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr. med.)

Zerebrale Stoffwechseluntersuchungen mit ¹³C-Spektroskopie

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr. med.); Kooperationspartner: Neuroradiologie der J.W. Goethe-Universität Frankfurt/Main, dem Brain Imaging Center und der Klinik für Psychiatrie, Frankfurt/Main

Methodenetablierung und -testung von Ultra-Kurzchesequenzen bei zerebralen und spinalen Erkrankungen

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr. med.); Kooperationspartner: Robson (Dr.), Oxford, UK

Zerebrale Spektroskopie und mikrostrukturelle Untersuchung mittels MRT bei hepatischer Enzephalopathie in Korrelation zu Klinik und PET-Daten

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr. med.); Kooperationspartner: Weissenborn, Karin (Prof. Dr. med.), Neurologie

Intrakranielle Luftquantifizierung unmittelbar postoperativ und im postoperativen Verlauf, Korrelation mit verschiedenen Beatmungstechniken

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr. med.); Kooperationspartner: Hermann, Elvis Josef (Dr. med.), Neurochirurgie; WelfenLab der Leibnitz-Universität (Graphische Datenverarbeitung)

Blended Learning in der neuroradiologischen Aus-, Weiter- und Fortbildung

■ Projektleitung: Zajaczek, Jan (Dr. med.), Götz, Friedrich (Dr. med.)

Analyse der Diagnostik und interventionellen Therapie intrakranieller Aneurysmen

■ Projektleitung: Zajaczek, Jan (Dr. med.), Götz, Friedrich (Dr. med.)

NeuroConsultT: Optimierung der Krankenversorgung mit Hilfe der „Neuen Medien“

■ Projektleitung: Zajaczek, Jan (Dr. med.)

Nightingale: Management bei Notfällen der Kopf-Hals-Region

■ Projektleitung: Zajaczek, Jan (Dr. med.)

Entwicklung diagnostischer Strategien bei Mittelgesichtsfrakturen

■ Projektleitung: Zajaczek, Jan (Dr. med.)

Originalpublikationen

- Becker H, Brechtelsbauer D. Diagnostische Verwirrung nach Auffahrunfall. *Clin Neuroradiol* 2008;18(3):177-181
- Becker H, Warmuth-Metz M. Muss ein Radiologe einen Basilarisverschluss („dense-artery sign“) erkennen? *Clin Neuroradiol* 2008;18(2):114-116
- Beschorner R, Koerbel A, Schittenhelm J, Kaminsky J, Loewenheim H, Bueltmann E, Tatagiba M, Meyermann R, Wehrmann M. 47-Year-Old Woman with a Clival Mass. *Brain Pathol.* 2008;18(1):100-2, 141
- Beschorner R, Schittenhelm J, Bueltmann E, Ritz R, Meyermann R, Mittelbronn M. Mature cerebellar teratoma in adulthood. *Neuropathology* 2009;29(2):176-180
- Bester M, Heesen C, Schippling S, Martin R, Ding XQ, Holst B, Fiehler J. Early anisotropy changes in the corpus callosum of patients with optic neuritis. *Neuroradiology* 2008;50(7):549-557
- Bisdas S, Donnerstag F, Berding G, Vogl TJ, Thng CH, Koh TS. Computed tomography assessment of cerebral perfusion using a distributed parameter tracer kinetics model: validation with H(2)((15))O positron emission tomography measurements and initial clinical experience in patients with acute stroke. *J.Cereb.Blood Flow Metab.* 2008;28(2):402-411
- Bueltmann E, Erb G, Kirchin MA, Klose U, Naegele T. Intra-individual crossover comparison of gadobenate dimeglumine and gadopentetate dimeglumine for contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the supraaortic vessels at 3 Tesla. *Invest.Radiol.* 2008;43(10):695-702
- Burmeister HP, Bisdas S, Baltzer PA, Schwab B, Becker H. Three-dimensional imaging of active and passive middle ear prostheses using multislice computed tomography. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 2008;32(2):304-312
- Capelle HH, Nakamura M, Lenarz T, Brandis A, Haubitz B, Krauss JK. Cavernous angioma of the geniculate ganglion. *J.Neurosurg.* 2008;109(5):893-896
- Diensthuber M, Götz F, Länger F, Lenarz T, Lenarz M. Extra- and intracranial dumbbell-shaped hemangiopericytoma. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 2008;265(4):481-484
- Ding XQ, Fiehler J, Kohlschütter B, Wittkugel O, Grzyska U, Zeumer H, Ullrich K. MRI abnormalities in normal-appearing brain tissue of treated adult PKU patients. *J.Magn.Reson.Imaging* 2008;27(5):998-1004
- Ding XQ, Sun Y, Braabeta H, Illies T, Zeumer H, Lanfermann H, Fiehler J. Evidence of Rapid Ongoing Brain Development Beyond Two Years of Age Detected by Fiber Tracking. *AJNR Am.J.Neuroradiol.* 2008;29(7):1261-1265
- Fiehler J, Boor S, Dörbecker R, Eckert B, Götz F, Hartmann M, Knauth M, Koch C, Müller A, Ries T, Zeumer H. Table for Optimization and Monitoring of Cerebral Aneurysm Therapy (TOMCAT). *Clin Neuroradiol* 2008;18(3):168-176
- Giraud AL, Neumann K, Bachoud-Levi AC, von Gudenberg AW, Euler HA, Lanfermann H, Preibisch C. Severity of dysfluency correlates with basal ganglia activity in persistent developmental stuttering. *Brain Lang.* 2008;104(2):190-199
- Hattingen E, Raab P, Franz K, Lanfermann H, Setzer M, Gerlach R, Zanella FE, Pilatus U. Prognostic value of choline and creatine in WHO grade II gliomas. *Neuroradiology* 2008;50(9):759-767

- Hattingen E, Raab P, Franz K, Zanella FE, Lanfermann H, Pilatus U. Myo-inositol: a marker of reactive astrogliosis in glial tumors? *NMR Biomed.* 2008;21(3):233-241
- Hattingen E, Raab P, Lanfermann H, Zanella FE, Weidauer S. Postiktale MR-Veränderungen: eine seltene und wichtige Differenzialdiagnose. *Radiologie* 2008;48(11):1058-1065
- Hermann EJ, Hattingen E, Krauss JK, Marquardt G, Pilatus U, Franz K, Setzer M, Gasser T, Tews DS, Zanella FE, Seifert V, Lanfermann H. Stereotactic biopsy in gliomas guided by 3-tesla 1H-chemical-shift imaging of choline. *Stereotact.Funct.Neurosurg.* 2008;86(5):300-307
- Nakamura M, Stöver T, Rodt T, Majdani O, Lorenz M, Lenarz T, Krauss JK. Neuronavigational guidance in craniofacial approaches for large (para)nasal tumors involving the anterior skull base and upper clival lesions. *Eur.J.Surg.Oncol.* 2008;DOI: 10.1016/j.ejso.2008.10.011
- Neumann K, Preibisch C, Spreer J, Raab P, Hamm J, Euler HA, Lanfermann H, Helbig S, Kiefer J. Testing the diagnostic value of electrical ear canal stimulation in cochlear implant candidates by functional magnetic resonance imaging. *Audiol.Neurotol.* 2008;13(5):281-292
- Oertel BG, Preibisch C, Wallenhorst T, Hummel T, Geisslinger G, Lanfermann H, Lotsch J. Differential opioid action on sensory and affective cerebral pain processing. *Clin.Pharmacol.Ther.* 2008;83(4):577-588
- Ott IO, Schwab B, Becker H, Issing PR. Pneumolabyrinth after cochlear implantation in large vestibular aqueduct syndrome. *Otol.Neurotol.* 2008;29(7):1037-1038
- Porto L, Preibisch C, Hattingen E, Bartels M, Lehrnbecher T, Dewitz R, Zanella F, Good C, Lanfermann H, Dumesnil R, Kieslich M. Voxel-based morphometry and diffusion-tensor MR imaging of the brain in long-term survivors of childhood leukemia. *Eur.Radiol.* 2008;18(11):2691-2700
- Preibisch C, Wallenhorst T, Heidemann R, Zanella FE, Lanfermann H. Comparison of parallel acquisition techniques generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA) and modified sensitivity encoding (mSENSE) in functional MRI (fMRI) at 3T. *J.Magn.Reson.Imaging* 2008;27(3):590-598
- Prestel J, Gempel K, Hauser TK, Schweitzer K, Prokisch H, Ahting U, Freudenstein D, Bueltmann E, Naegele T, Berg D, Klopstock T, Gasser T. Clinical and molecular characterisation of a Parkinson family with a novel PINK1 mutation. *J.Neurol.* 2008;255(5):643-648
- Schmalbach S, Petri S, Götz F, Dengler R, Krampfl K. Anterior cysts of the spine : A difficult differential diagnosis to amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.* 2008;255(11):1662-1669
- Siemonsen S, Finsterbusch J, Matschke J, Lorenzen A, Ding XQ, Fiehler J. Age-dependent normal values of T2* and T2' in brain parenchyma. *AJNR Am.J.Neuroradiol.* 2008;29(5):950-955
- Spinazzola A, Santer R, Akman OH, Tsiakas K, Schaefer H, Ding X, Karadimas CL, Shanske S, Ganesh J, Di Mauro S, Zeviani M. Hepatocerebral form of mitochondrial DNA depletion syndrome: novel MPV17 mutations. *Arch.Neurol.* 2008;65(8):1108-1113
- Teschner M, Kramer S, Donnerstag F, Länger F, Lenarz T, Schwab B. Tuberkulose Otitis media: eine seltene Differenzialdiagnose in Deutschland. *Laryngorhinootologie.* 2008;87(7):503-506
- Tountopoulou A, Ahl B, Weissenborn K, Becker H, Goetz F. Intra-arterial thrombolysis using rt-PA in

patients with acute stroke due to vessel occlusion of anterior and/or posterior cerebral circulation. *Neuroradiology* 2008;50(1):75-83

Uhlhaas PJ, Pantel J, Lanfermann H, Prvulovic D, Haenschel C, Maurer K, Linden DE. Visual perceptual organization deficits in Alzheimer's dementia. *Dem. Geriatr. Cogn. Disord.* 2008;25(5):465-475

Wagner M, Wiese B, Heidenreich F, Lanfermann H, Landwehr P. Intrazerebrale Verkalkungen als intraaxiale Manifestation einer Sklerodermie en coup de sabre. *Röfo* 2008;180(6):563-564

Weidauer S, Vatter H, Beck J, Raabe A, Lanfermann H, Seifert V, Zanella F. Focal laminar cortical infarcts following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology* 2008;50(1):1-8

Wenzel GI, Götz F, Lenarz T, Stöver T. HIV-associated cerebral lymphocyte infiltration mimicking vestibular schwannoma. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2008;265(12):1567-1571

Willenborg KM, Götz F, Klein R, Lenarz T, Stöver T. Tuberkulose in der Glandula parotidea bei HIV-Infektion. *Laryngorhinootologie.* 2008;87(6):420-422

Zajaczek J, Kupka T, Behrends M, Goetz F, Matthies HK, Lanfermann H. Verflechtung der medizinischen Aus-, Weiter- und Fortbildung mit Hilfe einer web-basierten Lehr- und Lernplattform. *GMS Z Med Ausbild* 2008;25(1):Doc21-Doc21

Übersichtsarbeiten

Brunotte I, Haubitz B, Winter R, Meyer MW. Differenzialdiagnose bei glaukomatösen Gesichtsfeldausfällen. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 2008;225(2):169-172

Raab P, Pilatus U, Lanfermann H. Spektroskopie bei Hirntumoren. *Radiologie up2date* 2008;(03)239-255

Abstracts

2008 wurden 13 Abstracts publiziert.

Promotionen

Verink, Marijke (Dr. med.): Standardisierung und Evaluation der virtuellen Endoskopie von Nase und Nasennebenhöhlen.

Institut für Radiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Michael Galanski

Tel: 0511/532-3421 • E-Mail: galanski.m@mh-hannover.de • <http://mh-hannover.de>

Forschungsprofil

Die Forschungsaktivität des Institutes für Radiologie konzentriert sich auf vier Themenschwerpunkte. 1. Post-Processing von Bilddaten einschließlich der Computer-assistierten Diagnostik (CAD) 2. Quantifizierende Bildgebung von Organfunktionen 3. Experimentelle Radiologie / Kleintierbildgebung 4. Interventionelle Radiologie Image Processing und CAD: Die großen Datenmengen moderner Schnittbildverfahren, insbesondere der Computertomographie, verlangen neue Formen der Datenanalyse und -darstellung. Ziel ist es, dreidimensionale Darstellungsverfahren wie die Volume Rendering Technik über die bloße Befundpräsentation hinaus zu echten diagnostischen Werkzeugen weiterzuentwickeln. Darüber hinaus werden intelligente Algorithmen implementiert, die den Radiologen bei der Befunddetektion unterstützen. Dadurch soll die Bildbeurteilung beschleunigt, die Reproduzierbarkeit von Verlaufsbeurteilungen verbessert und damit insgesamt die diagnostische Sicherheit erhöht werden. Quantifizierende Bildgebung von Organfunktionen: Die Quantifizierung von Organfunktionen betrifft drei Organe: Herz/Gefäße, Leber und Niere. Die kardiovaskuläre Diagnostik verfolgt die Quantifizierung der regionalen Myokardperfusion als Hilfsmittel zur Diagnostik der koronaren Herzerkrankung. Ein besonderer Schwerpunkt liegt dabei auf der Diagnostik der Erkrankung kleiner Gefäße, wie sie nach Herztransplantation aber auch im Rahmen des Diabetes mellitus auftreten können. Die Quantifizierung von auf die Gefäßwand wirkenden Kräften soll es erlauben, frühzeitig eine Degeneration von Homograft-Prothesen zu erkennen oder aber eine individualisierte Beurteilung der Instabilität aortaler Aortenaneurysmata zu ermöglichen. Die Quantifizierung der Leberverfettung (global und regional) wird derzeit mit Hilfe der MRT durchgeführt und soll zur Abschätzung der Lebertoxizität von Medikamenten sowie bei der Planung von Leberteilresektionen klinisch eingesetzt werden. Eine Quantifizierung der Organfibrose in der Leber und Niere wird derzeit mit Hilfe der MRT angestrebt unter Ausnutzen innovativer bildgebender Strategien. Experimentelle Bildgebung / Kleintierbildgebung In einer Kooperation mit dem Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (Fh ITEM), werden verschiedene Bildgebungsstrategien an transgenen Kleintiermodellen erprobt. Das methodische Spektrum umfasst sowohl morphologische (microCT) als auch funktionelle / molekulare Verfahren (microPET, optische Bildgebung). Interventionelle Radiologie: Der Schwerpunkt der interventionell-radiologischen Forschungsaktivität liegt in der lokoregionären Therapie primärer und sekundärer Tumoren von Leber und Niere.

Forschungsprojekte

Einfluss hepatobiliärer Kontrastmittel auf die Darstellung der intra- und extrahepatischen Gallengänge.

Die Darstellung der intra- und extrahepatischen Gallenwege mit Hilfe der MRT ist ein etabliertes nichtinvasives Verfahren zur initialen Beurteilung aber auch zur Verlaufskontrolle hepatobiliärer Erkrankungen (1-3). Die in Anlehnung an die ERCP als MRCP (MagnetResonanz-CholangioPankreatikographie) bezeichnete Methode wurde anfänglich ausschließlich mit Hilfe von stark auf das Wassersignal der Gallenflüssigkeit fokussierten Messungen durchgeführt (Abbildung 1). Sie zeigen



Abb. 1: Die MRCP-Technik basiert auf der selektiven Darstellung langsam fließender Flüssigkeiten durch stark T2w Sequenzen. Hierdurch lassen sich im Oberbauch intra- und extrahepatische Gallenwege, die Gallenblase und der Pankreasgang stark hyperintens im Vergleich zum umgebenden Gewebe abbilden.

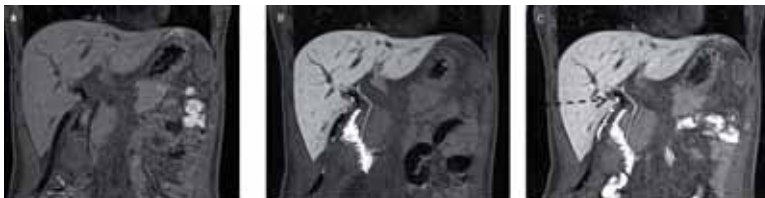


Abb. 2: Patient Z.n. Cholezystektomie und iatrogenen Gallengangsverletzung. Koronare MRT vor (A), 60min nach (B) und 4h nach (C) Injektion von Primovist. Neben dem Biliom am kaudalen Leberrand lässt sich in den Spätaufnahmen ein aktiver KM-Übertritt aus dem verletzten Gallengang abgrenzen.

das Lumen der Gallenwege und des Pankreasganges, erlauben jedoch weder eine Aussage über die Wandbeschaffenheit noch eine verlässliche funktionelle Darstellung der Gallenexkretion. Durch die Erweiterung der MRCP mit Messungen unter Kontrastmittelgabe wird die Aussagekraft der Methode deutlich erhöht. So erlaubt die Gabe eines hepatobiliär ausgeschiedenen Kontrastmittels eine verbesserte Beurteilung der Wandbeschaffenheit der Gallenwege zum Beispiel bei der Diagnostik von Entzündungen und Tumoren. Zudem wird durch die spezifische Anreicherung des Kontrastmittels in den Hepatozyten eine Beurteilung des Leberparenchyms ermöglicht. Erste Versuche werden derzeit unternommen, um die Aktivität der hepatozellulären Transportvorgänge quantitativ mit Hilfe dieser Kontrastmittel zu erfassen (Elefant-Projekt Kaolinksa-Hospital, Schweden). Zudem zeigen hepatobiliäre

Kontrastmittel ein hohes Potential für die detaillierte Abklärung biliärer Komplikationen, beispielsweise bei der Diagnostik von aktiven Biliomen (Abbildung 2). Das MR-Kontrastmittel mit der stärksten hepatobiliären Exkretion ist derzeit die Substanz Gd-EOB-DTPA mit einer biliären Ausscheidung von bis zu 50%. Andere hepatobiliäre MR-Kontrastmittel sind Gd-BOPTA (5% hepatobiliäre Exkretion) sowie das nur noch eingeschränkt verfügbare Mangafodipir (60% hepatobiliäre Exkretion) (4-6). Eine Ausweitung von Untersuchungsprotokollen birgt trotz des Gewinns an klinisch relevanter Information immer das Problem des erhöhten Zeitbedarfs der Untersuchung. Der zeitlichen Optimierung des Untersuchungsablaufes gilt daher eine besondere Aufmerksamkeit bei der Implementierung des

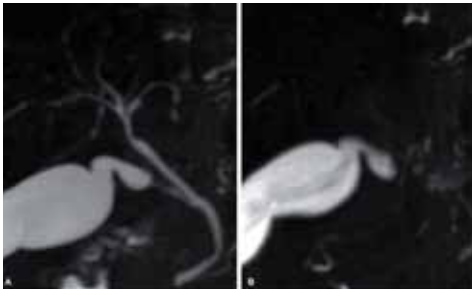
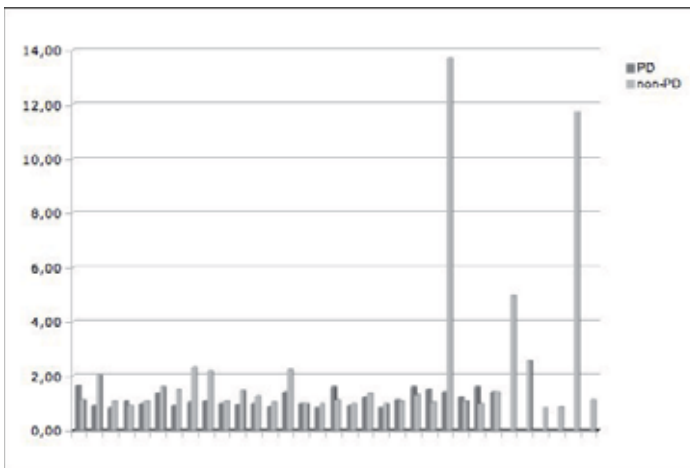


Abb. 3: T2-gewichtete MRCP vor (A) und nach (B) KM-Gabe. Vor KM-Gabe sind DHC, linker und rechter Gallengang sowie die kleinen peripheren Gallengänge gut und ohne Artefakte sichtbar. Nach KM-Gabe ist der DHC allenfalls flau abgrenzbar, linker und rechter Gallengang sowie die kleinen peripheren Gallengänge sind überhaupt nicht abgrenzbar.



Verfahrens in die klinische Routine. Für die MRCP mit ergänzender Kontrastmittelgabe ist es somit von Bedeutung, zu welchem Zeitpunkt während der Untersuchung die Kontrastmittelgabe erfolgen kann. Zwei Faktoren müssen dabei berücksichtigt werden: 1. Hepatobiliäre Kontrastmittel zerstören das Wassersignal der Gallenflüssigkeit sobald sie in die Gallenwege ausgeschieden werden. 2. Für eine Beurteilung der hepatozellulären Kontrastierung muss eine Wartezeit zwischen Kontrastmittelinjektion und hepatozellulärer Bildgebung von ca. 20min eingehalten werden. Nach Herstellerangaben für Gd-EOB-DTPA kann eine wassersignal-basierte Gallengangsdarstellung bis zu 10min nach Kontrastmittelgabe erfolgen. Danach würde die Konzentration des Kontrastmittels in den Gallenwegen

diese Form der Bildgebung stören (7). In einer zusammen mit der Duke University (Department of Radiology, University Hospital, Durham, NC, USA) durchgeführten Studie haben wir untersucht, in wie weit eine MRCP Gallengangsdarstellung innerhalb von drei Minuten nach der Bildgebung der Kontrastmittelanflutung von Gd-EOB-DTPA möglich ist, ohne Qualitätseinbußen befürchten zu müssen. Dadurch würde es möglich sein, die Kontrastmittelgabe an den Anfang der Untersuchung zu stellen und die restlichen Messungen während der Wartezeit auf die hepatozelluläre Kontrastmittelphase durchzuführen. Die zu erwartende Zeitersparnis für die Gesamtuntersuchung würde sich auf 10 bis 13 Minuten pro Patient belaufen. Insgesamt wurden in beiden Institutionen 60 Patienten untersucht, die eine wasserbasierte MRCP vor und zusätzlich innerhalb von drei Minuten nach Gabe von Gd-EOB-DTPA erhielten. Quantitative Messungen des Signals innerhalb der Gallengänge (SNR-Messungen) sowie eine qualitative Beurteilung durch 4 unabhängige Auswerter ergab, dass die Gabe von Gd-EOB-DTPA schon innerhalb von drei Minuten zu einem deutlichen Abfall der Qualität der MRCP führte (Abbildung 3). Vor allem die Beurteilung der intrahepatischen Gallengänge zweiter und dritter Ordnung wurde durch die Kontrastmittelgabe behindert. Der Effekt war deutlicher bei Lebergesunden, während Patienten mit gesichertem Parenchymschaden (PSC, Leberzirrhose) eine verzögerte biliäre Kontrastmittelausscheidung zeigten (Abbildung 4). Daher kann eine verlässliche Gallengangsdarstellung mit der MRCP nur vor der Kontrastmittelgabe erfolgen, auf die man jedoch aufgrund des Informationsgewinnes für die Beurteilung des Parenchyms und der Gallenwegsbewandung nicht verzichten kann. Literatur 1. Holznecht N, Gauger J, Sackmann M, et al. Breath-hold MR cholangiography with snapshot techniques: prospective comparison with endoscopic retrograde cholangiography. *Radiology* 1998; 206:657-664. 2. Hekimoglu K, Ustundag Y, Dusak A, et al. MRCP vs. ERCP in the evaluation of biliary pathologies: review of current literature. *J Dig Dis* 2008; 9:162-169. 3. Reinhold C, Taourel P, Bret PM, et al. Choledocholithiasis: evaluation of MR cholangiography for diagnosis. *Radiology* 1998; 209:435-442. 4. Zizka J, Klzo L, Ferda J, Mrklovsky M, Bukac J. Dynamic and delayed contrast enhancement in upper abdominal MRI studies: comparison of gadoxetic acid and gadobutrol. *Eur J Radiol* 2007; 62:186-191. 5. Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Press WR, Negishi C, Weinmann HJ, Speck U. Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system. *Radiology* 1992; 183:59-64. 6. Kirchin MA, Pirovano GP, Spinazzi A. Gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA). An overview. *Invest Radiol* 1998; 33:798-809. 7. Schering. Gd-EOB-DTPA Primovist - Information für Radiologen. 2004.

■ Projektleitung: Lotz, Joachim (PD Dr. med.) Ringe, Kristine I. (Dr. med.); Kooperationspartner: Merkle, Elma (Prof. Dr. med.), Duke University Hospital, Department of Radiology, Durham, USA

Weitere Forschungsprojekte

Postprocessing und Computer Aided Diagnosis (CAD) Validierung der sonographischen Lebervolumetrie im Vergleich zu Schnittbildverfahren

■ Projektleitung: Jördens, Steffen (Dr. med.)

Quantifizierung von Tumorlast und –wachstum durch volumetrische Verfahren

■ Projektleitung: Shin, Hoen-oh (PD Dr. med.); Kooperationspartner: MeVis Research, Bremen

Volumetrische Erfassung der Perfusion von Tumoren

■ Projektleitung: Shin, Hoen-oh (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Grünwald, Viktor (Dr. med), Klinik für Hämatologie und Onkologie, Dickgreber, Nicolas (Dr. med.), Klinik für Pneumologie

Realistisches Volume Rendering von CT-Datensätzen

■ Projektleitung: Shin, Hoen-oh (PD Dr. med.)

Subvoxel-genaue Registrierung von hochauflösenden MSCT-Datensätzen

■ Projektleitung: Shin, Hoen-oh (PD Dr. med.)

Softwaregenerierte Phantome

■ Projektleitung: Shin, Hoen-oh (PD Dr. med.), Galanski, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Stamm, Georg (Dr. rer. nat), Exp. Radiologie

Quantitative Flussmessungen im kardiovaskulären System

■ Projektleitung: Lotz, Joachim (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Meyer, Gerd (Prof. Dr. med.), Kardiologie; Breyman, Thomas (Dr. med), HTTG-Chirurgie

Kardiale Ischämiediagnostik mittels quantitativer First-Pass Perfusion

■ Projektleitung: Hartung, Dagmar (Dr. med.), Lotz, Joachim (PD Dr. med.); Kooperationspartner: HTTG-Chirurgie, Kardiologie und Angiologie

Quantitative Bestimmung des subkutanen und mesenterialen Fettgewebes in Relation zu Gesamtfett und Muskelmasse in Mäusen und Ratten unter dem Einfluss verschiedener Medikamente zur Regulation des Fettstoffwechsels

■ Projektleitung: Dettmer, Sabine (Dr. med.), Lotz, Joachim (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Solvay Pharmaceuticals, Hannover; Förderung: Wirtschaft

Quantifizierung der Leberverfettung mit Hilfe der Dixon-Methode und MR-Spektroskopie

■ Projektleitung: Dettmer, Sabine (Dr. med.), Lotz, Joachim (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Solvay Pharmaceuticals, Hannover; Nave, Heike (Prof. Dr. med.), Funkt./ Angew. Anatomie

Evaluation spezifischer hepatobiliärer Kontrastmittel in der biliären Diagnostik

■ Projektleitung: Ringe Kristina I (Dr. med.), Lotz, Joachim (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Dep. Radiology, Duke University Durham, USA; Klinik für Gastro-, Hepato-, und Endokrinologie, MHH; Becker, Thomas (PD Dr. med), Abdominalchirurgie; Gratz, Klaus F (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin

Dosimetrische Untersuchungen zur Strahlenbelastung und -auswirkung von microCT und microPET Untersuchungen an transgenen Mausmodellen

■ Projektleitung: Stamm, Georg (Dr. rer. nat), von Falck, Christian (Dr. med.) Rodt, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: TiHo, Fachgebiet Allgemeine Radiologie und Medizinische Physik

Etablierung und Validierung der multimodalen Bildgebung (microCT /microPET / MRT) in transgenen Mausmodellen des Adenokarzinoms der Lunge

■ Projektleitung: Rodt, Thomas (Dr. med.), von Falck, Christian (Dr. med.); Kooperationspartner: Fraunhofer Institut für Toxikologie und experimentelle Medizin (ITEM)

Etablierung und Validierung der multimodalen Bildgebung (microCT /microPET / MRT) in transgenen Mausmodellen des hepatozellulären Karzinoms

■ Projektleitung: von Falck, Christian (Dr. med.), Rodt, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Fraunhofer Institut für Toxikologie und experimentelle Medizin (ITEM)

Entwicklung und Evaluation von Softwaretools zur Quantifizierung der Tumorlast in transgenen Mausmodellen des Adenokarzinoms der Lunge

■ Projektleitung: Rodt, Thomas (Dr. med.), von Falck, Christian (Dr. med.); Kooperationspartner: Fraunhofer Institut für Toxikologie und experimentelle Medizin (ITEM)

Wertigkeit der MSCT der Herzkranzgefäße bei bekannter koronarer Herzerkrankung zur präoperativen Diagnostik vor herzchirurgischen Eingriffen

■ Projektleitung: Rosenthal, Herbert (Dr. med.); Kooperationspartner: HTTG- Chirurgie

Frühdetektion der Transplantatvaskulopathie am Herzen mit Hilfe der Herz-MRT und Herz-CT

■ Projektleitung: Hartung, Dagmar (Dr. med.), Lotz, Joachim (PD Dr. med.); Kooperationspartner: HTTG-Chirurgie

MRT-Funktionsdiagnostik bei kongenitalen und erworbenen Vitien im Kindes- und Erwachsenenalter

■ Projektleitung: Lotz, Joachim (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Meyer, Gerd P (Prof. Dr. med.), Kardiologie; Westhoff-Meyer, Mechthild (Dr. med.), Kardiologie; Wessel, Armin (Prof. Dr. med.), Päd Kardiologie; Breymann, Thomas (Dr. med.) & Sarikouch, Samir (Dr. med.), HTTG-Chirurgie

Transarterielle Chemoembolisation der Leber

■ Projektleitung: Kirchhoff, Tim D (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Gastro-, Hepato- und Endokrinologie, ACH-Chirurgie

CT-gesteuerte Radiofrequenzablation

■ Projektleitung: Kaschinski, Stanislav (Dr. med), Lotz, Joachim (PD Dr. med); Förderung: Rudolf-Bartling-Stiftung

TIPS-Implantation in der MHH: Konsekutive Beobachtungsstudie

■ Projektleitung: Kirchhoff, Tim D (PD Dr. med.); Förderung: Boston Scientific

Etablierung eines Online-Prüfungssystems für die studentische Lehre / radiologische Weiterbildung auf Basis der Online-Lernplattform ILIAS

■ Projektleitung: Weidemann, Jürgen (Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für medizinische Informatik

Einsatzmöglichkeiten der Quicktime-Multimediaarchitektur für die Weiterbildung in der computertomographischen Diagnostik

■ Projektleitung: Weidemann, Jürgen (Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für medizinische Informatik

Realisierung eines interaktiven Leitfadens zur Polytrauma-Diagnostik in der Computertomographie mit Hilfe der Quicktime-Multimedia-Technologie

■ Projektleitung: Weidemann, Jürgen (Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für medizinische Informatik, UCH-Chirurgie

Realisierung eines interaktiven Leitfadens zur PET/CT-Diagnostik mit Hilfe der Quicktime-Multimedia-

■ Projektleitung: Weidemann, Jürgen (Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für medizinische Informatik, Klinik für Nuklearmedizin

Core Lab für die multizenter-Studie PERFECT (intramyokardiale Stammzelleninjektion)

■ Projektleitung: Lotz, Joachim (PD Dr. med.); Kooperationspartner: HTTG-Chirurgie, Klinik für Herz-Thorax-Chirurgie, Univ. Rostock; Förderung: BMBF (im Rahmen der PERFECT-Studie)

BOST - Studie

■ Projektleitung: Shin, Hoen-oh (PD Dr. med), Gottlieb, Jens (Dr med.); Kooperationspartner: HTTG Chirurgie; Förderung: IFB Transplantation

Originalpublikationen

Aust MC, Spies M, Guggenheim M, Gohritz A, Kall S, Rosenthal H, Pichlmaier M, Oehlert G, Vogt PM. Lower limb revascularisation preceding surgical wound coverage - An interdisciplinary algorithm for chronic wound closure. J.Plast.Reconstr.Aesthet.Surg. 2008;61(8):925-933

Busche MN, Knobloch K, Rosenthal H, Vogt PM. Stress fracture of the hamate body and fourth metacarpal base following military style push-ups: an unusual trauma mechanism. Knee Surg.Sports Traumatol.Arthrosc. 2008;16(12):1158-1160

- Ciesek S, Kirchhoff T, Niehaus M, Manns MP, Greten TF. Verdacht auf neu aufgetretene hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie bei hepatozellularem Karzinom. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 2008;133(43):2209-2212
- Dördelmann M, Schirg E, Poets CF, Ure B, Glüer S, Bohnhorst B. Therapeutic Lung Puncture for Diffuse Unilateral Pulmonary Interstitial Emphysema in Preterm Infants. *Eur.J.Pediatr.Surg.* 2008;18(4):233-236
- Fujimoto S, Hartung D, Ohshima S, Edwards DS, Zhou J, Yalamanchili P, Azure M, Fujimoto A, Isobe S, Matsumoto Y, Boersma H, Wong N, Yamazaki J, Narula N, Petrov A, Narula J. Molecular imaging of matrix metalloproteinase in atherosclerotic lesions: resolution with dietary modification and statin therapy. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2008;52(23):1847-1857
- Galanski M, Jordens S, Weidemann J. Diagnose und Differenzialdiagnose benignen Lebertumoren und tumorähnlicher Läsionen. *Chirurg* 2008;79(8):707-721
- Gösling T, Klingler K, Geerling J, Shin H, Fehr M, Krettek C, Hüfner T. Improved intra-operative reduction control using a three-dimensional mobile image intensifier - A proximal tibia cadaver study. *Knee* 2009;16(1):58-63
- Haasper C, Zelle BA, Knobloch K, Jagodzinski M, Citak M, Lotz J, Krettek C, Zeichen J. No mid-term difference in mosaicplasty in previously treated versus previously untreated patients with osteochondral lesions of the talus. *Arch.Orthop.Trauma.Surg.* 2008;128(5):499-504
- Lawal TA, Glüer S, Reismann M, Dördelmann M, Schirg E, Ure B. Spontaneous Neonatal Pneumomediastinum: The „Spinnaker Sail“ Sign. *Eur.J.Pediatr.Surg.* 2009;19(1):50-52
- Majdani O, Bartling SH, Leinung M, Stöver T, Lenarz M, Dullin C, Lenarz T. A true minimally invasive approach for cochlear implantation: high accuracy in cranial base navigation through flat-panel-based volume computed tomography. *Otol. Neurotol.* 2008;29(2):120-123
- Majdani O, Bartling SH, Leinung M, Stöver T, Lenarz M, Dullin C, Lenarz T. Navigationsgeführte minimal-invasive Cochlea-Implantation: Untersuchungen am humanen Felsenbein. *Laryngorhinootologie.* 2008;87(1):18-22
- Meyer AL, Kuehn C, Weidemann J, Malehsa D, Bara C, Fischer S, Haverich A, Strüber M. Thrombus formation in a HeartMate II left ventricular assist device. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2008;135(1):203-204
- Opherk JP, Wiesner W, Kirchhoff TD. Differenzialdiagnose des akuten Abdomens. *Radiologie up2date* 2008;(3)259
- Oszwald M, Citak M, Kendoff D, Kowal J, Amstutz C, Kirchhoff T, Nolte LP, Krettek C, Hüfner T. Accuracy of navigated surgery of the pelvis after surface matching with an a-mode ultrasound probe. *J.Orthop.Res.* 2008;26(6):860-864
- Oszwald M, Citak M, Kowal J, Amstutz C, Kendoff D, Kirchhoff T, Nolte LP, Krettek C, Hüfner T. A-Mode-Ultraschall-Pointer für die navigierte Beckenchirurgie. *Unfallchirurg* 2008;111(3):162-166
- Pichlmaier MA, Teebken OE, Khaladj N, Weidemann J, Galanski M, Haverich A. Distal aortic surgery following arch replacement with a frozen elephant trunk. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2008;34(3):600-604
- Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Evaluation with 64-detector row CT versus digital

- substraction angiography. Eur.J.Radiol. 2008;DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.03.016
- Ringe K, Schirg E, Melter M, Flemming P, Ringe B, Becker T, Galanski M. Der kongenitale porto-systemische Shunt : zwei Fallvorstellungen einer Abernethy-Malformation Typ 1 und Überblick über die Literatur. Radiologe 2008;48(5):493-502
- Schwarz A, Hiss M, Gwinner W, Becker T, Haller H, Keberle M. Course and relevance of arterio-venous fistulas after renal transplant biopsies. Am.J.Transplant. 2008;8(4):826-831
- Shrestha M, Khaladj N, Bara C, Weidemann J, Marinka M, Zhang R, Haverich A, Hagl C. Quality control after total arterial revascularisation: multislice computer tomography cannot replace coronary angiography. Clin.Res.Cardiol. 2008;97(6):371-375
- Tebken O, Lotz J, Gänsslen A, Pichlmaier M. Bilateral iliac artery dissection following severe complex unstable pelvic fracture. Interact.Cardio-vasc.Thorac.Surg. 2008;7(3):515-516
- von Falck C, Hartung A, Berndzen F, King B, Galanski M, Shin HO. Optimization of Low-Contrast Detectability in Thin-Collimated Modern Multidetector CT Using an Interactive Sliding-Thin-Slab Averaging Algorithm. Invest.Radiol. 2008;43(4):229-235
- von Falck C, Rodt T, Rosenthal H, Länger F, Goesling T, Knapp WH, Galanski M. (68)Ga-DOTANOC PET/CT for the detection of a mesenchymal tumor causing oncogenic osteomalacia. Eur.J.Nucl.Med. Mol.Imaging 2008;35(5):1034
- von Falck C, Rodt T, Shin HO, Knapp WH, Galanski M. F-18 FDG PET imaging of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Clin.Nucl.Med. 2008;33(9):633-634
- von Falck C, Rosenthal H, Laenger F, Lotz J, Knapp WH, Galanski M. Avid uptake of [(18)F]-FDG in fibrous dysplasia can mimic skeletal involvement in Hodgkin's disease. Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging 2008;35(1):223
- Waldeck S, Galanski M, Schlegel M, Strutz J, Pantelis A. Verifikation der Hammerkopffixation : Computertomographie als Diagnosestandard. HNO 2008;DOI: 10.1007/s00106-008-1839-2
- Warncke J, David S, Kümpers P, Opherk JP, Haller H, Fliser D. A hibernating kidney - ischemic preconditioning in a renal transplant recipient with a proximal stenosis of the iliac artery. Clin.Nephrol. 2008;70(2):168-171
- Weidemann J, Stamm G, Galanski M, Keberle M. Comparison of the image quality of various fixed and dose modulated protocols for soft tissue neck CT on a GE Lightspeed scanner. Eur. J.Radiol. 2009;69(3):473-477

Übersichtsarbeiten

- Ringe KI, Galanski M, Ringe B. From abernethy to APOLT. Liver Transpl. 2008;14(7):1067-1068
- Wagner AD, Kirchoff TD. SAPHO-Syndrom. Aktuelle Rheumatologie 2008;33(2):102-107

Buchbeiträge, Monografien

- Hartung D, Knapp W. Nichtinvasive kardiale Bildgebung. In:Schäfers M, Bengel Frank, Hör G. [Hrsg.]:Nichtinvasive kardiale Bildgebung : Spektrum, Methodik, Indikation und Interpretation; mit 25 Tabellen.-Landberg:ecomed Medizin, 2008.-S.120-131
- Heuck A, Rosenthal H. Osteopathies caused by hormones, vitamins, medications or toxins. In: Schmitt R, Lanz U. [Hrsg.]:Diagnostic imaging of the hand.-Stuttgart; New York, NY:Thieme, 2008.-S.384-391

Leiner T, Gyen M, Rohrer M, Schönberg S, Lotz J. Gastrointestinal Bleeding. In: Leiner T, Goyen M. [Hrsg.]: Clinical blood pool MR imaging.-Heidelberg: Springer, 2008.-S.147-158

Rosenthal H. Secondary raynaud phenomena. In: Schmitt R, Lanz U. [Hrsg.]: Diagnostic imaging of the hand.-Stuttgart; New York, NY: Thieme, 2008.-S.588-590

Rosenthal H, Schmitt R. Vascular diseases of the hand and fingers. In: Schmitt R, Lanz U. [Hrsg.]: Diagnostic imaging of the hand.-Stuttgart; New York, NY: Thieme, 2008.-S.536-548

Rosenthal H, Schmitt R, Spitz J. Osteomyelitis. In: Schmitt R, Lanz U. [Hrsg.]: Diagnostic imaging of the hand.-Stuttgart; New York, NY: Thieme, 2008.-S.460-467

Schoonhoven J, Schmitt R, Horwitz A, Rosenthal H, Lanz U. Malformation and Deformities. In: Schmitt R, Lanz U. [Hrsg.]: Diagnostic imaging of the hand.-Stuttgart; New York, NY: Thieme, 2008.-S.158-180

Abstracts

2008 wurden 21 Abstracts publiziert.

Promotionen

Koshedub, Roman (Dr. med.): Einfluss der partiellen k-Raum-Auslesung mit Null-Interpolation auf die Qualität der Phasenkontrastflussmessung in der Magnetresonanztomographie.

Menke, Tobias Pascal (Dr. med.): Histogrammbasierte Transferfunktionsoptimierung für die dreidimensionale Visualisierung von Multidetektor-Spiral-Computertomografie-Datensätzen unter Anwendung des Volume Rendering Verfahrens.

Shin, Mi-rim (Dr. med.): Durchmesserbestimmung in der CT-Angiographie: Vergleichende Untersu-

chung der manuellen Messung mit einem (halb-)automatischen Algorithmus (VascuVision).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Lotz, Joachim (PD Dr. med.): Vorstandsmitglied der Arbeitsgemeinschaft Herzbildgebung der Deutschen Röntgengesellschaft.

Institut für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie

■ Direktor: Prof. Dr. Johann H. Karstens

Tel.: 0511 / 532-2574 • E-Mail: karstens.jh@MH-Hannover.de • www99.mh-hannover.de/kliniken/strahlentherapie/

Forschungsprofil

Die Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie einschließlich des Bereichs Strahlentherapie im Ambulanzzentrum der MHH GmbH hat folgende wissenschaftliche Schwerpunkte:

- Grundlagen-orientierte Forschung auf dem Gebiet der molekulargenetischen Aspekte der Strahlentherapie des Mammakarzinoms und des Prostatakarzinoms.
- Klinisch-relevante Aspekte einer gesteigerten Strahlensensibilität.
- Bildgeführte Hochpräzisions-Strahlentherapie, und zwar sowohl im Gehirn als auch am Körperstamm.
- Ganzkörperbestrahlungen als Konditionierungskomponente vor einer Stammzelltransplantation.
- Untersuchungen zur Lebensqualität während und nach Radiotherapie.
- Strahlentherapie von Kindern im Rahmen von multizentrischen Studienkonzepten mit Entwicklung spezieller Bestrahlungstechniken.
- Überprüfung der Indikation und Einbringen von Patienten in eine Strahlentherapie mit Hadronen (Kohlenstoffschwerionen oder Protonen).
- Teilnahme an klinischen Studien, wobei eine interdisziplinäre Absprache in zahlreichen regelmäßigen Tumorboards gewährleistet ist.

Ein wesentliches Anliegen der Abteilung sind interdisziplinär abgestimmte multimodale Behandlungskonzepte, die bereits bei Diagnosestellung ein Zusammenwirken von Operation, Strahlentherapie und medikamentöser Tumortherapie gewährleisten.

Durch die Inbetriebnahme eines Medizinischen Versorgungszentrums (Ambulanzzentrum der MHH GmbH) haben alle Patienten Zugang zur Strahlentherapie der MHH.

Forschungsprojekte

Genetische Determinanten der Strahlensensibilität bei der LDR-Brachytherapie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom hat eine hohe Prävalenz und zählt zu den häufigsten Krebserkrankungen in der Europäischen Union. Die Ursache und Entwicklung dieser Tumorart ist komplex und zum Teil genetisch bedingt. Die zugrunde liegenden genetischen Ursachen und die involvierten Gene sind jedoch weitestgehend unbekannt. Die Strahlentherapie spielt bei der Behandlung des Prostatakarzinoms eine wichtige Rolle. Unterschiede in der Strahlensensibilität des Normalgewebes können jedoch

zu einer erhöhten Rate an Akut- und Spätnebenwirkungen führen. Bei der Strahlentherapie erfolgt die biologische Wirkung der ionisierenden Strahlung über die Erzeugung kurzlebiger, hochreaktiver Radikale, welche mit der DNA interagieren und DNA-Doppelstrangbrüche bewirken. Dadurch kommt es zur Aktivierung von zellulären Mechanismen, die für die Erkennung und Reparatur dieser DNA-Doppelstrangbrüche notwendig sind. Die Produkte bestimmter prädisponierender Gene, welche in der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen eine Rolle spielen, sind in diesen Prozess involviert. Durch Variationen in diesen Genen werden die Reparatur-Vorgänge in ihrer Ausprägung und Geschwindigkeit moduliert. Damit scheint die Ursache der Tumorentstehung als auch einer deutlich gesteigerten Strahlensensibilität in einer genetischen Prädisposition zu liegen.

Störungen der DNA-Doppelstrangbruchreparatur mit Defekten in der Zellzyklus-Kontrolle und genomischer Instabilität sind durch Untersuchungen autosomal rezessiver Syndrome mit erhöhter Chromosomenbruchrate wie der seltenen, genetisch vererbten Erkrankung Ataxia Telangiectasia (A-T, Synonym: Louis-Bar-Syndrom) bekannt. Bei dieser Erkrankung führen bi-allele ATM (mutated in Ataxia Telangiectasia) Gen-Mutationen zu einem Hypersensitivitätssyndrom gegenüber ionisierender Strahlung mit stark erhöhten radiogenen Nebenwirkungen und einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung von Tumorerkrankungen. Dabei nimmt das ATM-Protein als zellulärer Mechanismus zur Überwachung und Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen eine zentrale Rolle ein und regelt nach Induktion durch ionisierende Strahlung die zelluläre Antwort mit Anhalten des Zellzyklus und Reparatur der chromosomalen Schädigung oder Einleitung der Apoptose. Ein Funktionsverlust führt zur Anhäufung von Chromosomenschäden und damit zu erhöhter Strahlensensibilität und Krebsentstehung.

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass Normal- als auch Tumorzellen von heterozygoten Trägern einer funktionell relevanten ATM-Gen-Mutation, deren Häufigkeit in der Bevölkerung mit ca. 1 % angegeben wird, eine niedrigere Reparaturkapazität von DNA-Schäden besitzen. Weiterhin gibt es bei heterozygoten Mutationsträgern Hinweise auf eine erhöhte Radiosensitivität in Zellkulturen im Vergleich zur Normalbevölkerung und ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Tumorerkrankung. Neuere Untersuchungen wiesen auch eine erhöhte Prävalenz bestimmter ATM-Genvarianten bei Prostatakarzinom-Patienten nach. Eine genetische Prädisposition für eine erhöhte Strahlensensibilität des Normalgewebes korreliert jedoch auch mit der des Tumorgewebes, so dass eine bessere Wirkung einer Strahlentherapie bezogen auf die lokale Kontrolle diskutiert wird, wobei die chromosomale Instabilität der Tumorzelle allerdings auch eine erhöhte Aggressivität der Erkrankung mit schlechterem Krankheitsverlauf bewirken kann.

Durch so genannte Single Nucleotide Polymorphismen (SNP) in anderen Kandidaten-Genen, die an der Kontrolle des Zellzyklus und der DNA-Reparatur beteiligt sind und mit dem ATM-Gen funktionell verwandt sind, kann es zu einer mutationsbedingten Funktionsbeeinträchtigung der entsprechenden Genprodukte kommen. Dies wiederum führt ebenso wie bei Mutationen im ATM-Gen zu verminderter Reparatur strahleninduzierter Chromosomenschäden und zu chromosomaler Instabilität und kann durch Beeinflussung der Tumorentstehung, der zellulären Strahlensensibilität und des weiteren Krankheitsverlaufs klinisch in Erscheinung treten. Die Kenntnis der molekularen Mechanismen und Polymorphismen und deren Auswirkungen, die zu dieser genetischen Prädisposition führen, könnten für die Beratung des Patienten und Entwicklung von Vorsorge- und Behandlungs-Strategien mit

Individualisierung der Therapiekonzepte und Verbesserung der therapeutischen Breite in der Radio-onkologie von großer Bedeutung sein.

Ziel dieser Untersuchungen ist es, näheren Aufschluss über den Zusammenhang einer genetischen Prädisposition, Entstehung einer Tumorerkrankung und Auftreten einer gesteigerten Rate an Nebenwirkungen zu erhalten. Eingeschlossen in diese Studie werden prospektiv alle Patienten mit der Diagnose eines lokal begrenzten frühen Prostatakarzinoms, die definitiv mit einer interstitiellen LDR-Brachytherapie (permanente Seed-Implantation) in der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) behandelt werden. Die Therapie des Prostatakarzinoms mittels interstitieller LDR-Brachytherapie, bei der durch permanente Implantation von radioaktiven Seeds in die Prostata als kleinvolumige und hochkonformale Therapie am Zielgewebe eine hohe biologisch effektive Dosis erreicht werden kann, erfolgt über eine Kooperation der Kliniken für Urologie und für Strahlentherapie und spezielle Onkologie der MHH. Die Erfassung der Nebenwirkungen bezogen auf die Morbidität, erektile Funktionsfähigkeit und Lebensqualität wird prospektiv prae- als auch postinterventionell mittels etablierter und validierter Fragebögen wie dem International Prostate Symptom Score, der krankheits-spezifischen Quality-of-Life Einzelfrage, der International Index of Erectile Function und dessen Subgruppen IIEF-5 und Erektile Funktion erhoben. Weiterhin werden die auftretenden Nebenwirkungen prospektiv nach einheitlichen Klassifizierungskriterien (akute Reaktionen: CTCAE V3.0, chronische Reaktionen: SOMALENT Score) erfasst. Bei diesen Patienten werden EDTA-Blutproben entnommen und nach Extraktion der genomischen DNA mittels allelspezifischer Mutationsanalysen ein Screening auf das Vorliegen bestimmter genetischer Varianten und Polymorphismen in für die Reparatur von strahleninduzierten DNA-Schäden verantwortlichen Genen durchgeführt. Deren Auswahl basiert auf den bisher publizierten Studien zu Varianten von DNA-Reparatur- oder Zellzyklusgenen beim Prostatakarzinom sowie auf den eigenen Erfahrungen zur funktionellen Relevanz dieser Varianten beim Mammakarzinom. Die vergleichende molekulargenetische Analyse und Auswertung der erhobenen Mutationsgenotypen werden auf ihre klinische Relevanz im Rahmen einer Fallkontrollstudie hinsichtlich der generellen Disposition für die Entstehung eines klinisch manifesten Karzinoms durch den Vergleich von Patienten mit entsprechenden Kontrollpersonen untersucht. Das Kontrollkollektiv besteht aus freiwilligen anonymisierten gesunden Männern, deren Alter und Nationalität bekannt sind und die im Institut für Transfusionsmedizin Blut gespendet haben. Weiterhin werden im Rahmen einer „case only“-Analyse das Auftreten und der Ausprägungsgrad von Akut- und Spätnebenwirkungen der Bestrahlung bei Trägern und Nicht-Trägern geprüft. Alle betroffenen Patienten werden über Zweck und Verwendung der Blutentnahme im Rahmen des geplanten Forschungsprojektes ausführlich informiert und müssen schriftlich ihr Einverständnis erklären.

■ Projektleitung: Meyer, Andreas (Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Urologie und Uroonkologie Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Förderung: HiLF

Weitere Forschungsprojekte

Lebensqualitäts- (LQ-)Effekte der Strahlentherapie von Hirnmetastasen: prospektive Pilotstudie des DEGRO-LQ-Arbeitskreises

■ Projektleitung: Steinmann, Diana (Dr. med.)

Beobachtungsstudie zur Prophylaxe und Therapie von radiogen induzierter oraler Mucositis mit dem Komplexmittel Traumeel S bei der Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumor-Patienten

■ Projektleitung: Steinmann, Diana (Dr. med.)

Einfluss einer Mutation im CHEK2-Gen bei Brustkrebspatientinnen nach brusterhaltender Operation auf den weiteren Krankheitsverlauf

■ Projektleitung: Meyer, Andreas (Dr. med.)

Genpolymorphismen und ihre Bedeutung für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms

■ Projektleitung: Meyer, Andreas (Dr. med.)

Prävalenz und Nebenwirkungsrate von Trägern des TGF-beta1-Gen Polymorphismus Leu10Pro bei der LDR-Brachytherapie (permanente Seeds-Implantation) des Prostatakarzinoms

■ Projektleitung: Meyer, Andreas (Dr. med.)

Prostatakarzinom und genetische Empfänglichkeit: Zusammenhang zwischen dem chromosomalen Locus 8q24 und dem Risiko einer Erkrankung

■ Projektleitung: Meyer, Andreas (Dr. med.)

Ergebnisse der Radio-/Radiochemotherapie bei Ösophaguskarzinom im neoadjuvanten und / oder definitiven Therapieansatz: eine retrospektive Kohortenstudie

■ Projektleitung: Bruns, Frank (Dr. med.)

Einbringen von Patienten in eine Strahlentherapie mit Hadronen (Kohlenstoffschwerionen oder Protonen) in Kooperation: Universität Heidelberg, Deutsches Krebsforschungszentrum

■ Projektleitung: Karstens, Johann H. (Prof. Dr. med.)

Supportive Maßnahmen in der Strahlentherapie - Stellenwert von Selen in der Behandlung von gynäkologischen Tumoren in der adjuvanten Situation

■ Projektleitung: Bruns, Frank (Dr. med.)

Hypofraktionierte bildgeführte Hochpräzisions-Bestrahlung beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC)

■ Projektleitung: Meyer, Andreas (Dr. med.)

Supportive Maßnahmen in der Strahlentherapie – Stellenwert von Oxetacain in der Behandlung der radiogenen Ösophagitis

■ Projektleitung: Bruns, Frank (Dr. med.)

Multizentrische Studie zur Therapieoptimierung beim lokal fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinom Erwachsener mit Radiochemotherapie und adjuvanten Interferon (NPC-RCI-Audult-2007)

■ Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.)

Einfluss von Konditionierungsprotokollen mit und ohne Ganzkörperbestrahlung vor Stammzelltransplantation auf die Häufigkeit der aktuellen GvHD

■ Projektleitung: Schwarte, Johann (Dr. med.), verstorben am 19.09.2008 während eines zweijährigen Forschungsaufenthaltes in Boston, Massachusetts, USA

Hypofraktionierte Hochpräzisionsbestrahlung bei limitierten Hirnmetastasen - Wirksamkeit und Therapiesicherheit

■ Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.)

Quantifikation der Dosis-Volumen-Histogramme bei der definitiven Bestrahlung des Bronchialkarzinoms

■ Projektleitung: Meyer, Andreas (Dr. med.)

Definitive Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren: Gesamtbehandlungszeit als Einflussgröße auf den weiteren Krankheitsverlauf

■ Projektleitung: Dahlke, Sören

Dosisabhängigkeit der permanenten Alopezie nach Ganz- oder Teilschädelbestrahlung

■ Projektleitung: Hamann, Till (Dr. med.)

Effekt des stereotaktischen Körperrahmens auf die Dosisverteilung und Berechnung des Planungssystems

■ Projektleitung: Dawod, Tamer (Dr. rer. nat.)

Erkrankungswahrscheinlichkeit für das Prostatakarzinom: Einfluss von Polymorphismen in Apoptose-Genen

■ Projektleitung: Meyer, Andreas (Dr. med.)

Untersuchung von Zusammenhängen zwischen bestimmten Patienten- und behandlungsbezogenen Parametern und Einstellfehlern bei der bildgeführten konformalen Bestrahlung des Prostatakarzinoms

■ Projektleitung: Janssen, Stefan (Dr. med.)

Effektivität und Nebenwirkungsprofil bei Re-Bestrahlungen

■ Projektleitung: Meyer, Andreas (Dr. med.)

Untersuchungen von individuellen Therapieunterbrechungen bei der definitiven Radiochemotherapie des Analkarzinoms und deren Auswirkung auf den Therapieerfolg

■ Projektleitung: Janssen, Stefan (Dr. med.)

Originalpublikationen

Bogdanova N, Cybulski C, Bermisheva M, Datsyuk I, Yamini P, Hillemanns P, Antonenkova NN, Khusnutdinova E, Lubinski J, Dörk T. A nonsense mutation (E1978X) in the ATM gene is associated with breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat.* 2008;DOI: 10.1007/s10549-008-0189-9

Bogdanova N, Feshchenko S, Schürmann P, Waltes R, Wieland B, Hillemanns P, Rogov YI, Dammann O, Bremer M, Karstens JH, Sohn C, Varon R, Dörk T. Nijmegen Breakage Syndrome mutations and risk of breast cancer. *Int.J.Cancer* 2008;122(4):802-806

Bremer M. Hypofraktionierung bei der postoperativen Bestrahlung des Mammakarzinoms: Auch eine Therapieoption. Kommentar zu den britischem START-Trials. *Im Focus Onkologie* 2008;(9)331-341

Buchholz S, Dammann E, Koenecke C, Stadler M, Franzke A, Blasczyk R, Bremer M, Krauter J, Herstenstein B, Ganser A, Eder M. Allogeneic stem cell transplantation from related and unrelated donors for aplastic anaemia in adults-a single-centre experience. *Ann.Hematol.* 2008;87(7):551-556

Büntzel J, Mücke R, Bruns F, Micke O. Complementary and alternative medicine in cancer patients. *Europ.J.Oncol.Pharmacy* 2008;2(2):12-13

Chakraverty R, Flutter B, Fallah-Arani F, Eom HS, Means T, Andreola G, Schwarte S, Buchli J, Cotter P, Zhao G, Sykes M. The host environment regula-

tes the function of CD8+ graft-versus-host-reactive effector cells. *J.Immunol.* 2008;181(10):6820-6828

Fletcher O, Johnson N, Dos Santos Silva I, Kilpivaara O, Aittomäki K, Blomqvist C, Nevanlinna H, Wasielewski M, Meijers-Heijerboer H, Broeks A, Schmidt MK, Van't Veer LJ, Bremer M, Dörk T, Chekmariova EV, Sokolenko AP, Imyanitov EN, Hamann U, Rashid MU, Brauch H, Justenhoven C, Ashworth A, Peto J. Family History, Genetic Testing, and Clinical Risk Prediction: Pooled Analysis of CHEK2*1100delC in 1,828 Bilateral Breast Cancers and 7,030 Controls. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009;18(1):230-234

Garcia-Closas M, Hall P, Nevanlinna H, Pooley K, Morrison J, Richesson DA, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Axelsson CK, Arias JI, Milne RL, Ribas G, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Zamora P, Brauch H, Justenhoven C, Hamann U, Ko YD, Bruening T, Haas S, Dörk T, Schürmann P, Hillemanns P, Bogdanova N, Bremer M, Karstens JH, Fagerholm R, Aaltonen K, Aittomäki K, von Smitten K, Blomqvist C, Mannermaa A, Uusitupa M, Eskelinen M, Tengström M, Kosma VM, Kataja V, Chenevix-Trench G, Spurdle AB, Beesley J, Chen X, Australian Ovarian Cancer Management Group, Kathleen Cuninghame Foundation Consortium For Research Into Familial Breast Cancer, Devilee P, van Asperen CJ, Jacobi CE, Tollenaar RA, Huijts PE, Klijn JG, Chang-Claude J, Kropp S, Slanger

- T, Flesch-Janys D, Mutschelknauss E, Salazar R, Wang-Gohrke S, Couch F, Goode EL, Olson JE, Vachon C, Fredericksen ZS, Giles GG, Baglietto L, Severi G, Hopper JL, English DR, Southey MC, Haiman CA, Henderson BE, Kolonel LN, Le Marchand L, Stram DO, Hunter DJ, Hankinson SE, Cox DG, Tamimi R, Kraft P, Sherman ME, Chanock SJ, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, Klijn JG, Hooning MJ, Meijers-Heijboer H, Collee JM, van den Ouweland A, Uitterlinden AG, Liu J, Lin LY, Yuqing L, Humphreys K, Czene K, Cox A, Balasubramanian SP, Cross SS, Reed MW, Blows F, Driver K, Dunning A, Tyrer J, Ponder BA, Sangrajrang S, Brennan P, McKay J, Odefrey F, Gabrieau V, Sigurdson A, Doody M, Struewing JP, Alexander B, Easton DF, Pharoah PD. Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility Loci by clinical and pathological characteristics. *PLoS Genet.* 2008;4(4):e1000054
- Gerstein J, Kofahl-Krause D, Frühauf J, Bremer M. Komplette Remission eines lymphombedingten Chylothorax nach Bestrahlung des Truncus coeliacus und Ductus thoracicus. *Strahlenther.Onkol.* 2008;184(9):484-487
- Kote-Jarai Z, Easton DF, Stanford JL, Ostrander EA, Schleutker J, Ingles SA, Schaid D, Thibodeau S, Dörk T, Neal D, Cox A, Maier C, Vogel W, Guy M, Muir K, Lophatananon A, Kedda MA, Spurdle A, Steginga S, John EM, Giles G, Hopper J, Chappuis PO, Hutter P, Foulkes WD, Hamel N, Salinas CA, Koopmeiners JS, Karyadi DM, Johanneson B, Wahlfors T, Tammela TL, Stern MC, Corral R, McDonnell SK, Schürmann P, Meyer A, Kuefer R, Leongamornlert DA, Tymrakiewicz M, Liu JF, O'Mara T, Gardiner RA, Aitken J, Joshi AD, Severi G, English DR, Southey M, Edwards SM, Al Olama AA, PRACTICAL Consortium, Eeles RA. Multiple novel prostate cancer predisposition loci confirmed by an international study: the PRACTICAL Consortium. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 2008;17(8):2052-2061
- Meyer A, Dörk T, Bogdanova N, Brinkhaus MJ, Wiese B, Hagemann J, Serth J, Bremer M, Baumann R, Karstens JH, Machtens S. TGFB1 gene polymorphism Leu10Pro (c.29T>C), prostate cancer incidence and quality of life in patients treated with brachytherapy. *World J.Urol.* 2008;DOI: 10.1007/s00345-008-0354-0
- Meyer A, Schürmann P, Ghahremani M, Kocak E, Brinkhaus MJ, Bremer M, Karstens JH, Hagemann J, Machtens S, Dörk T. Association of chromosomal locus 8q24 and risk of prostate cancer: A hospital-based study of German patients treated with brachytherapy. *Urol.Oncol.* 2008;DOI: 10.1016/j.urolonc.2008.04.010
- Meyer A, Steinmann D, Malaimare L, Karstens JH, Bremer M. Prediction of prognosis regarding fractionation schedule and survival in patients with whole-brain radiotherapy for metastatic disease. *Anticancer Research* 2008;28(6 B):3965-3969
- Rades D, Rudat V, Veninga T, Stalpers LJ, Basic H, Karstens JH, Hoskin PJ, Schild SE. A score predicting posttreatment ambulatory status in patients irradiated for metastatic spinal cord compression. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2008;72(3):905-908
- Reincke S, Govbakh L, Wilhelm B, Jin H, Bogdanova N, Bremer M, Karstens JH, Dörk T. Mutation analysis of the MDM4 gene in German breast cancer patients. *BMC Cancer* 2008;8:52
- Serrano-Fernandez P, Debnik T, Gorski B, Bogdanova N, Dörk T, Cybulski C, Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, Wokolorczyk D, Narod SA, Lubinski J. Synergistic interaction of variants in CHEK2 and BRCA2 on breast cancer risk. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008;DOI: 10.1007/s10549-008-0249-1

Taut K, Winter C, Briles DE, Paton JC, Christman JW, Maus R, Baumann R, Welte T, Maus UA. Macrophage Turnover Kinetics in the Lungs of Mice Infected with *Streptococcus pneumoniae*. *Am.J.Respir.Cell Mol.Biol.* 2008;38(1):105-113

Warnecke G, Hutchinson JA, Riquelme P, Kruse B, Thissen S, Avsar M, Zehle G, Steinkamp T, Peters C, Baumann R, Gövert F, Ungefroren H, Länger F, Simon AR, Karstens JH, Kaever V, Haverich A, Fändrich F, Strüber M. Postoperative intravenous infusion of donor-derived transplant acceptance-inducing cells as an adjunct immunosuppressive therapy in a porcine pulmonary allograft model. *Transpl.Int.* 2009;22(3):332-341

Abstracts

2008 wurden 27 Abstracts publiziert.

Wissenschaftspreise

Bogdanova, Natalia (Dr. rer. nat.): Hannelore-Munke-Forschungsstipendium für das Forschungsprojekt „Zelluläre Mechanismen der Strahlensensibilität: Neue Ansatzpunkte für Prävention, Früherkennung und Therapie des Mammakarzinoms“.

Steinmann, Diana (Dr. med.): Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie für das Poster „Radiochemotherapie mit wöchentlichen Cisplatingaben von 40 mg/m² bei 103 Kopf-Hals-Tumorpatienten: kumulative Cisplatinosis und Überleben“.

Stipendien

Schwarte, Sebastian (Dr. med.): Deutsche Forschungsgemeinschaft am Transplantation Biology Research Center des Massachusetts General Hospital der Harvard Medical School, Herr Dr. Schwarte ist während seines zweijährigen Forschungsaufenthaltes in Boston, Massachusetts, USA, am 19.09.2008 verstorben.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Karstens, Johann H. (Prof. Dr. med.): Ausschuss „Strahlenschutz in der Medizin“ bei der Strahlenschutzkommission, die das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit in allen Fragen des Schutzes vor den Gefahren ionisierender und nicht-ionisierender Strahlen berät; Mitglied und stellvertretender Obmann des DIN-Normenausschusses Radiologie / Strahlentherapie (NAR/AA 5/GA 15); Vorsitzender der Ärztlichen Stelle Niedersachsen / Bremen nach § 83 der Strahlenschutzverordnung (Qualitätssicherung in Kliniken und Praxen für Strahlentherapie, basierend auf Vor-Ort-Begehungen); Mitglied der Ethikkommission der Ärztekammer Niedersachsen; Gutachtertätigkeit in verschiedenen Organisationen; stellvertretender Vorsitzender des Tumorzentrums der MHH; Vorstandsarbeit in der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie.

Klinik für Nuklearmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Wolfram H. Knapp

Tel.: 0511 / 532-2578 • E-Mail: knapp.wolfram@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/252.html

Forschungsprofil

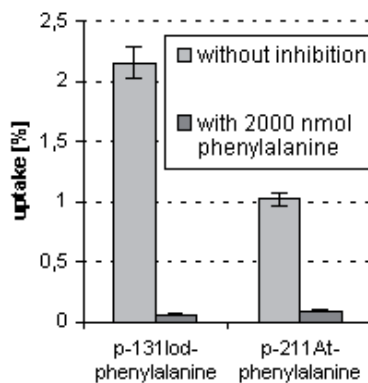
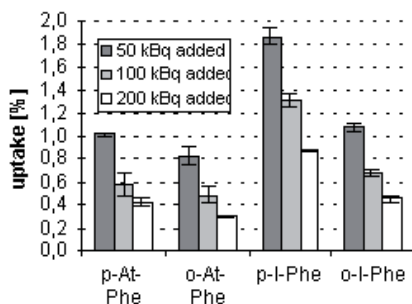
Übergreifender Forschungsschwerpunkt der Klinik für Nuklearmedizin ist die Entwicklung von Diagnostik- und Therapieverfahren mit Radionukliden, die durch molekulare Kopplung an zelluläre Strukturen gebunden werden. Solche Strukturen können Ausdruck krankhafter Veränderungen sein (z.B. Tumorzellen) oder eine Rolle bei wichtigen physiologischen Abläufen spielen (z.B. Neurorezeptoren). Mit diesem Forschungsschwerpunkt sind mehrere Entwicklungslinien verbunden: Produktion von Radionukliden: Die Klinik hat mit der Möglichkeit, den für die Radionuklidtherapie vielversprechenden Alphastrahler At-211 mit Hilfe des 35-MeV-Zyklotrons herzustellen, eine Alleinstellung in Deutschland. Das Produktionsverfahren wird weiterentwickelt, um die Voraussetzungen für eigene Forschungsarbeiten und die anderer Zentren in Deutschland und Europa zu ermöglichen. Synthese und Markierung neuer Liganden: Radiopeptide für Diagnostik und Therapie, Antikörpermarkierungen mit Therapienukliden, Dotierung von Aminosäuren mit Therapienukliden, Synthese und Markierung von Rezeptorliganden für die Neurowissenschaften. Untersuchung kinetischer Parameter neuer Radioliganden an Zellkultur und im Tiermodell. Präklinische und klinische Untersuchungen mit neuen Radioliganden im Heilversuch und in Studien.

Forschungsprojekte

Entwicklung At-211-dotierter antineoplastischer tumoraffiner Liganden, Synthese und biologische Charakterisierung (Antikörper und Aminosäuren).

Radionuklid: Alphastrahler sind eine besonders vielversprechende Untergruppe von Radionukliden. Die von diesen Nukliden ausgehende Strahlung überträgt eine sehr hohe Energie auf kürzestem Wege, d.h. mit einer Reichweite von wenigen Zelldurchmessern. Leider gibt es nur wenige Alpha-Radionuklide, deren sonstige physikalische und chemischen Eigenschaften für die Radioimmuntherapie in Betracht kommen. Das mit Abstand attraktivste Alpha-Radionuklid ist Astat-211 (^{211}At). Es hat eine Halbwertszeit von 7,2 h, eine Zeitspanne, innerhalb der eine weitgehend stabile Biodistribution von Antikörpern angenommen werden kann. Die mittlere Energie der Alphapartikel liegt bei 6,8 MeV, die mittlere Weglänge im Gewebe bei 55-80 μm . Der sich aus diesen Daten ergebende hohe lineare Energietransfer ist mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für die Erzeugung von DNA-Doppelstrangbrüchen verbunden. Zusätzlich führt die hohe Ionisationsdichte entlang der Bahn eines Alphapartikels zur Bildung einer Vielzahl von Radikalen, die die Reparationsmechanismen der Zellen außer Kraft setzen. Dadurch ist die Rate von Zellen, die durch Bestrahlung mit At-211 zerstört werden, wesentlich höher, als durch direkte Treffer der Alphapartikel zu erklären. Vom Radionuklid zum Radiopharmakon:

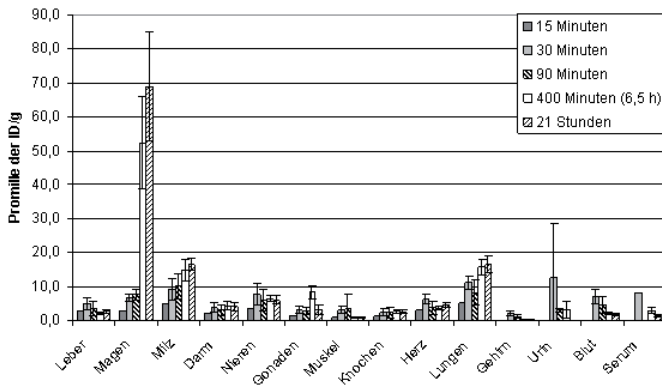
Wenn man die kurze Strahlungsweglänge und die außerordentlich starke biologische Wirksamkeit der Strahlung berücksichtigt, ergeben sich folgende vielversprechende Anwendungsmöglichkeiten: Zum einen bei hämatologischen Neoplasien (Lymphomen, Leukämien), zum anderen bei der Behandlung durch intracavitäre Applikation, z.B. in Resektionshöhlen nach operativer Entfernung von Hirntumoren. Unter dieser Perspektive sind 2 Ligandentypen von besonderem Interesse: (1) Antikörper gegen Antigene, die auf der Membran neoplastischer Zellen exprimiert werden, (2) Aminosäuren, für die Tumorzellen effektive Transportmechanismen besitzen, die aber vom gesunden Gehirngewebe in nur sehr geringem Maß aufgenommen werden. Ad (1): Ein relevantes Antigen leukämischer Blasten



ist CD33. 85-90 % akuter myeloischer Leukämien sind CD33 positiv. Normalerweise wird das Antigen nur in hämatopoetischen Progenitorzellen exprimiert, aber in wesentlich geringerer Dichte als bei Leukämiezellen. Ad (2): Dass radioaktiv markierte Aminosäuren selektiv von Hirntumoren aufgenommen werden, ist lange bekannt und Grundlage diagnostischer Verfahren mit der Positronen-Emissionstomographie und der Single-Photonen-Emissionstomographie. Unter anderem hat sich für L-Phenylalanin nach Radiojodmarkierung gezeigt, dass eine hohe Affinität zu Hirntumoren besteht. Diese Verbindung ist wegen ihrer aromatischen Ringstruktur für Halogenmarkierungen besonders geeignet. Im Berichtszeitraum konzentrierten sich die Arbeiten auf die chemische und biologische Charakterisierung Astat-markierter Spezies. Radiomarkierungen mit dem Alpha-Strahler Astat stellen aus radiochemischer Sicht eine besondere Herausforderung dar. Weil es von dem schwersten Halogen-Element Astat keine stabilen Isotope und auch keine langlebigen Radioisotope gibt, können keine Standardverbindungen hergestellt werden, die mit physikalisch-chemischen Methoden charakterisiert werden könnten. Die Identität der Astat enthaltenden Moleküle lässt sich nur im analogen chromatographischen Verhalten zu den chemisch verwandten Halogenverbindungen, insbesondere den Iod-Verbindungen feststellen. Da Astat als Element der 6. Periode im Vergleich zu seinen leichteren Halogen-Verwandten eine zusätzliche 5f-Elektronenhülle besitzt, kann das Analogverhalten zu den leichteren Halogenverbindungen aber auch gestört sein. So werden bei der Charakterisierung aromatischer

Astat-Verbindungen (At-Benzoesäuren, At-Benzoesäureester, At-Benzaldehyde) Anomalien im chromatographischen Verhalten im Vergleich zu allen anderen homologen Halogenverbindungen aufgedeckt. In den durchgeführten Experimenten eluierten viele aromatischen At-Verbindungen in flüssig-chromatographischen Verfahren nicht in der erwarteten Reihenfolge der homologen Halogenverbindungen (z.B. F-, Cl-, Br-, I-, At- Benzaldehyd), sondern in der Halogen-Reihenfolge F-, Cl-, Br-, At-, I- oder gar F-, Cl-, At-, Br-, I-. Damit wird die chemische Identität der At-markierten Aromaten in Frage gestellt, bei denen es sich unter diesen Umständen auch um oxidierte Derivate, z.B. Astatoyl-Aromaten handeln könnte. Zu Klärung dieser Frage, wurden die At-Aromaten auf unterschiedliche Weise hergestellt und dann verglichen. Dazu wurden bei den Herstellungsmethoden einmal oxidative und einmal reduktive Reaktionsbedingungen eingehalten (elektrophile Substitution vs. nukleophile Substitution). Da die auf unterschiedlichen Wegen erzeugten Reaktionsprodukte die gleichen chro-

Biodistribution von ^{211}At -Phenylalanin in der Ratte



matographischen Eigenschaften aufwiesen, konnten oxidativ veränderte At-Verbindungen ausgeschlossen werden. Als Erklärung für das nicht homologe Verhalten der aromatischen Astatverbindungen in flüssig-chromatographischen Analysenverfahren wird die hohe Polarisierbarkeit des schweren Astats mit seiner 5f-Elektronenschale angenommen. Die damit gewonnenen Erkenntnisse sind essentiell für die Weiterverfolgung der Markierungs-Strategien zur Herstellung Astat-markierter Rezeptorliganden und für die Beurteilung der Stabilität dieser Verbindungen. Biokinetik von At-211-Phenylalanin Um die Möglichkeit der Verwendung von At-211 zur Behandlung von Glioblastomrezidiven auszuloten, wurde die Kinetik der Synthese-Produkte in Gliomzellen untersucht. Dazu wurde als Ausgangssubstanz jodiertes L-Phenylalanin (Jodierung in der 2- oder 4-Position, 2-I-Phe und 4-I-Phe) verwendet. Die Astatierung erfolgte durch Cu⁺-unterstützte Halogen-Austauschmethode. Die radiochemische Ausbeute der beiden astatierten Spezies betrug 70-80 %. Mit HPLC-Reinigung wurde eine radiochemische Reinheit von > 98 % erreicht. Abb. 1 zeigt die unterschiedliche zelluläre Aufnahme der jodierten und astatierten Produkte sowie die Unterschiede hinsichtlich einer ortho- und para-Substitution. Kinetische Untersuchungen von 2-(At-211)-Phe und 4-(At-211)-Phe wurde in vitro

in Gliomzellen (DBTRG-05MG) untersucht und mit der jodierten Verbindung verglichen. Abb. 2 zeigt die Inhibierung der zellulären Aufnahme einer jodierten und einer astatierten Aminosäure durch L-Phenylalanin (kompetitive Hemmung). Mit den Untersuchungen wurde gezeigt, dass die Astatierung von Phenylalanin mit hoher Reproduzierbarkeit möglich ist, dass die astatierten Produkte Substrate des spezifischen Aminosäuretransports sind und dass die At-211-Substitution am günstigsten in der para-Position erfolgt. Biodistribution von ^{211}At -Phenylalanin in vivo Für die therapeutische Anwendung von ^{211}At -Phenylalanin bei Hirntumoren am Patienten wäre eine lokale Applikation in die Resektionshöhle oder direkt ins Tumorgewebe optimal, um eine ausreichend hohe Konzentration im Tumor sicherzustellen. Trotzdem ist die Kenntnis der Verteilung nach systemischer Verabreichung notwendig, um die Folgen eines Übertritts in den systemischen Kreislauf abschätzen zu können. Nach intravenöser Injektion von p- ^{211}At -Phe in die Ratte wurde im Beobachtungszeitraum von 21 h (=3 HWZ) in keinem Organ mehr als 2% der injizierten Dosis pro Gramm (ID/g) gefunden, mit Ausnahme des Magens, wo eine Kumulation auf $5 \pm 2\%$ ID/g beobachtet wurde. Daneben war in Lunge und Milz die Anreicherung der Aktivität mit über 1% ID/g vergleichsweise hoch. Eine ebenfalls erhöhte Aktivität in Nieren und Urin ließ auf eine renale Ausscheidung schließen (Abb.3). Die beobachteten hohen Aktivitätsanreicherungen in Milz, Lunge, Magen und Schilddrüse sind charakteristisch für viele ^{211}At -markierte Verbindungen. Die selektive Aufnahme in die Zellen von Magen und Schilddrüse erfolgt dabei analog zum Iodid über Natrium-Iodid-Symporter, wie bereits in früheren Arbeiten nachgewiesen. Die Biodistributionsdaten zeigen somit, dass bei dem Risiko eines Übergangs in den systemischen Kreislauf nach lokaler Applikation des p- ^{211}At -Phe mit einer langsamen Metabolisierung, auch unter Abspaltung von Astatid, gerechnet werden muss. Die Effektivität der Behandlung von Gliomen mit 4-(^{211}At)-L-Phenylalanin soll im Tiermodell (Ratte) geprüft werden.

■ Projektleitung: Meyer, Geerd-J. (Prof. Dr. rer. nat.), Knapp, Wolfram H. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), Hämatologie, Hämostaseologie und Onkologie, Könecke, Christian (Dr. med.), Immunologie, Schwabe, Kerstin (PD Dr.), Nakamura, Mokoto (PD Dr. med.) Neurochirurgie; Förderung: EU (Health-2007-2.4.-1.7.201962)

Weitere Forschungsprojekte

Untersuchung der Serotonin-Transporter-Bindung mittels ^{123}I ADAM SPECT bei Patienten mit Tourette-Syndrom und Zwangserkrankung vor und während der Behandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.) Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Müller-Vahl, Kerstin (Prof. Dr. med.) Psychiatrie; Förderung: Lundbeck A/S, Kopenhagen Valby

Studie zur Evaluation der prognostischen Wertigkeit der ^{123}I MIBG Szintigraphie zur Erkennung von Patienten mit Herzinsuffizienz, bei denen ein kardialer Zwischenfall eintreten wird (Multizentrische, Open-Label, Phase III Studie)

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.) Nuklearmedizin; Kooperationspartner: B. Schieffer (Dr. med.), D. Fischer (Dr. med.) Kardiologie; Förderung: GE-Healthcare, München, Deutschland

Radioimmuntherapie von CD33 positiven hämatologischen Neoplasien bei hohem Rezidivrisiko mit dem Alphastrahler Astat-211-markierten anti-CD33 Antikörper vor Stammzell-Transplantation

■ Projektleitung: Knapp, Wolfram H. (Prof. Dr. med), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Könecke, christian (Dr. med.), Hämatologie, Hämostaseologie und Onkologie; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie Stiftung

Markierung von Aminosäuren, Peptiden und Antikörpern mit dem Radioelement Astat-211

■ Projektleitung: Meyer, Geerd-J. (Prof. Dr. rer. nat.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Steinbach, Jörg (Prof. Dr. rer. nat.), IIF Leipzig; Förderung: QSA-Global, Braunschweig

Untersuchungen zur Mikroglia Aktivierung im Zentralen Nervensystem von Patienten mit Hepatitis C mittels [11C]-PK11195 Positronen-Emissions-Tomographie

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Weißenborn, Karin (Prof. Dr. med.), Neurologie

Hirnperfusions-SPECT Untersuchungen im Rahmen der Studie: „Prospektive, randomisierte, doppelblinde, crossover Langzeitstudie zur klinischen Wirksamkeit der bilateralen pallidalen und thalamischen tiefen Hirnstimulation bei therapierefraktärem Tourette-Syndrom“

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Müller-Vahl, Karin (Prof. Dr. med.), Psychiatrie, Schrader, Chr. (Dr. med.), Neurologie, Krauss, Joachim (Prof. Dr. med.), Neurochirurgie

Entwicklung und Validierung eines Softwaretools zur automatisierten Auswertung von SPECT-Messungen der striatalen Dopamintransporterbindung für die verbesserte Diagnostik neurodegenerativer Parkinson Syndrome

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Buchert, R. (Dr. med.), Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Hamburg

Follow-up Studie zur Entwicklung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei Kindern nach Nierentransplantation mittels eines Sondenmessplatzes

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Ehrich, Jochen (Prof. Dr. med.), Kinderheilkunde

Untersuchung zur Wertigkeit des gezielten zusätzlichen Einsatzes der SPECT/CT Technik im Rahmen der Iod-131-Diagnostik in der Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin

Sequentielle Hochdosischemotherapie in Kombination mit Rituximab und BEAM plus 90 Y-Iblitumomab (2-Beam) gefolgt von einer Stammzelltransplantation für die behandlungsinduzierte B-NHL

■ Projektleitung: Knapp, Wolfram H. (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), Hämatologie, Hämostaseologie und Onkologie; Förderung: Bayer Schering

Positronen-Emissions-Tomographie gesteuerte Therapie aggressiver NHL

■ Projektleitung: Dührsen, Ulrich (Prof. Dr. med.), Universitätsklinikum Essen; Kooperationspartner: Knapp, Wolfram H. (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin; Förderung: Universität Essen

Therapie optimierte Studie in der Primärtherapie des fortgeschritten Hodgkin-Lymphoms

■ Projektleitung: Knapp, Wolfram H. (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Dietlein, Markus (Prof. Dr. med.), Universitätsklinikum Köln; Förderung: GHSG

Multizentrische Phase II-Studie mit Panetrexed bei Pat. mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Schilddrüsenkarzinom

■ Projektleitung: Knapp, Wolfram H. (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Hartmann, Jörg Thomas (Prof. Dr. med.), Universitätsklinikum Tübingen; Förderung: Wirtschaft

Methionin-PET, Sesta-MIBI-SPECT und Dopplersonographie in der NSD-Diagnostik bei sekundärem Hyperparathyreoidismus

■ Projektleitung: Scheumann, Georg (Prof. Dr. med.), Viszeralchirurgie; Kooperationspartner: Knapp, Wolfram H. (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin

Antikörper-szintigraphie Tc99m

■ Projektleitung: Knapp, Wolfram H. (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Bernateck, Michael (Dr. med.), Anästhesiologie

Studie zur Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms bei Knochenmetastasen mit Basis-Chemotherapie Docetaxal sowie Endothalin Rezeptor-Antagonis vs. Placebo

■ Projektleitung: Kuczyk, Markus Antonius (Prof. Dr. med.), Urologie; Kooperationspartner: Knapp, Wolfram H. (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin

Originalpublikationen

Bisdas S, Donnerstag F, Berding G, Vogl TJ, Thng CH, Koh TS. Computed tomography assessment of cerebral perfusion using a distributed parameter tracer kinetics model: validation with H₂(¹⁵O) positron emission tomography measurements and initial clinical experience in patients with acute stroke. J.Cereb.Blood Flow Metab. 2008;28(2):402-411

Blum KS, Hadamitzky C, Gratz KF, Pabst R. Autologe Lymphknoten transplantation. Modell zur

Stimulation der Lymphgefäßregeneration im Minipig. LymphForsch 2008;12(2):76-78

Grundmann RT, Hermanek P, Merkel S, Germer CT, Grundmann RT, Hauss J, Henne-Bruns D, Herfarth K, Hermanek P, Hopt UT, Junginger T, Klar E, Klempnauer J, Knapp WH, Kraus M, Lang H, Link KH, Löhe F, Merkel S, Oldhafer KJ, Raab HR, Rau HG, Reinacher-Schick A, Ricke J, Roder J, Schäfer AO, Schlitt HJ, Schön MR, Stippel D, Tannapfel A, Tatsch K, Vogl TJ, Arbeitsgruppe Workflow

- Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome - Workflow. *Zentralbl.Chir.* 2008;133(3):267-284
- Klinge PM, Brooks DJ, Samii A, Weckesser E, van den Hoff J, Fricke H, Brinker T, Knapp WH, Berding G. Correlates of local cerebral blood flow (CBF) in normal pressure hydrocephalus patients before and after shunting - A retrospective analysis of [(15)O]H(2)O PET-CBF studies in 65 patients. *Clin. Neurol.Neurosurg.* 2008;110(4):369-375
- Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H, Klutmann S, Knapp WH, Zijlstra JM, Bockisch A, Weckesser M, Lorenz R, Schreckenberger M, Bares R, Eich HT, Mueller RP, Fuchs M, Borchmann P, Schicha H, Diehl V, Engert A. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008;112(10):3989-3994
- Koenecke C, Hofmann M, Bolte O, Gielow P, Dammann E, Stadler M, Franzke A, Boerner AR, Eder M, Ganser A, Knapp W, Hertenstein B. Radioimmunotherapy with [188Re]-labelled anti-CD66 antibody in the conditioning for allogeneic stem cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia. *Int.J.Hematol.* 2008;87(4):414-421
- Mirzayan MJ, Klinge PM, Ude S, Hotop A, Samii M, Brinker T, Korkmaz Z, Meyer GJ, Knapp WH, Samii A. Modified calcium accumulation after controlled cortical impact under cyclosporin A treatment: a ⁴⁵Ca autoradiographic study. *Neurol. Res.* 2008;30(5):476-479
- Plöckinger U, Couvelard A, Falconi M, Sundin A, Salazar R, Christ E, de Herder WW, Gross D, Knapp WH, Knigge UP, Kulke MH, Pape UF, Frascati Consensus Conference participants. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87(1):20-30
- Reismann M, Gratz KF, Metzelder M, Ure B, Glüer S. Excision of the dilated pelvis is not necessary in laparoscopic dismembered pyeloplasty. *Eur. J.Pediatr.Surg.* 2008;18(1):19-21
- Uckert S, Sormes M, Kedia G, Scheller F, Knapp WH, Jonas U, Stief CG. Effects of phosphodiesterase inhibitors on tension induced by norepinephrine and accumulation of cyclic nucleotides in isolated human prostatic tissue. *Urology* 2008;71(3):526-530
- von Falck C, Rodt T, Rosenthal H, Länger F, Goelsing T, Knapp WH, Galanski M. (68)Ga-DOTANOC PET/CT for the detection of a mesenchymal tumor causing oncogenic osteomalacia. *Eur.J.Nucl.Med. Mol.Imaging* 2008;35(5):1034
- von Falck C, Rodt T, Shin HO, Knapp WH, Galanski M. F-18 FDG PET imaging of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Clin.Nucl.Med.* 2008;33(9):633-634
- von Falck C, Rosenthal H, Laenger F, Lotz J, Knapp WH, Galanski M. Avid uptake of [(18)F]-FDG in fibrous dysplasia can mimic skeletal involvement in Hodgkin's disease. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging* 2008;35(1):223
- Waldkirch E, Uckert S, Schultheiss D, Geismar U, Bruns C, Scheller F, Jonas U, Becker AJ, Stief CG, Hedlund P. Non-genomic effects of androgens on isolated human vascular and nonvascular penile erectile tissue. *BJU Int.* 2008;101(1):71-5; discussion 75

Walte A, Sriyapureddy SS, Korkmaz Z, Krull D, Bolte O, Hofmann M, Meyer GJ, Knapp WH. Preparation and evaluation of ²¹¹At labelled antineoplastic antibodies. *J.Pharm.Pharm.Sci.* 2007;10(2):277s-285s

Willhauck MJ, Samani BR, Wolf I, Senekowitsch-Schmidtke R, Stark HJ, Meyer GJ, Knapp WH, Göke B, Morris JC, Spitzweg C. The potential of ²¹¹Astatine for NIS-mediated radionuclide therapy in prostate cancer. *Eur.J.Nucl.Med.Mol. Imaging* 2008;35(7):1272-1281

Buchbeiträge, Monografien

Hartung D, Knapp W. Nichtinvasive kardiale Bildgebung. In: Schäfers M, Bengel Frank, Hör G. [Hrsg.]: Nichtinvasive kardiale Bildgebung : Spektrum, Methodik, Indikation und Interpretation; mit 25 Tabellen.-Landberg: ecomed Medizin, 2008.-S.120-131

Abstracts

2008 wurden 31 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Knapp, Wolfram H. (Prof. Dr. med.): Vorstandsmitglied (Past-Präsident) der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), Delegierter bei der AWMF, President-Elect der European Association of Nuclear Medicine. Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirats und Mitglied des Kuratoriums des Instituts für Interdisziplinäre Isotopenforschung Leipzig (IIF). Vorsitzender des Aufsichtsrats des Universitätsklinikums Leipzig. Scientific Advisory Board Euro J Nucl Med Mol Imag Vorsitzender der Jurys die für die Vergabe des „EANM-Springer-Prize“, des „von-Hevesy-Preises“ für Nuklearmedizin, des Brahms-Forschungspreises für Schilddrüsenerkrankungen Mitglied des Beirats der Arbeitsgemeinschaft Neuroendokrine gastrointes-

tinale Tumore (AG NET) der DGE und Vorstand NET-Register. Gutachterliche Tätigkeiten Deutsche Krebshilfe e.V., Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina Stellvertretender Senator der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina.

Berding, Georg (Prof. Dr. med.): Gutachtertätigkeit für: Nuklearmedizin, Schattauer Verlag European Association of Nuclear Medicine, Abstracts der Jahrestagung fdcArchives of General Psychiatry, American Medical Association.

Meyer, Geerd-J. (Prof. Dr. rer. nat.): Experte für die Deutsche Arzneibuchkommission, Bonn, und die Europäische Arzneibuchkommission, Strasbourg. Gutachtertätigkeit für: *Journal Nuclear Medicine*, *Eur. Journal Nuclear Medicine and Molecular Imag.*, *Bioconjugate Chemistry*.

Knoop, Bernd-Otto (Dr. Ing.): Mitglied des wissenschaftlichen Komitees der internationalen Konferenzreihe "Imaging Technologies in Biomedical Science" in der Trägerschaft des "Institute of Accelerating Systems and Applications", Universität Athen, und Nationale Technische Universität Athen. Mitglied im Arbeitsausschuss „Nuklearmedizin“ des Normenausschusses Radiologie (NAR) im Deutschen Institut für Normung. Deutscher Vertreter in der „Working Group 2: Nuclear Medicine“ des SC 62C der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC).

Klinik für Neurochirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Joachim K. Krauss

Tel.: 0511 / 532-6650 • E-Mail: krauss.joachim@mh-hannover.de • <http://www99.mh-hannover.de/kliniken/neurochirurgie>

Forschungsprofil

Die klinische Forschung der neurochirurgischen Klinik beinhaltet Projekte aus der funktionellen Neurochirurgie (Schmerz, Dystonie, Parkinson), der spinalen Neurochirurgie (Lebensqualität, Implantate), der Hydrozephalusforschung (Pathophysiologie, Hydrodynamik, Shunttechnologie), und der Schädelbasischirurgie. Innerhalb des geplanten Cancer Center Hannover werden Studien zum Einsatz von Chemotherapeutika und Neuroimaging bei Gehirntumoren bearbeitet.

Insbesondere werden zahlreiche klinische Studien zur tiefen Hirn–stimulation bei Bewegungsstörungen und bei neuropathischen Schmerzsyndromen durchgeführt. Diese umfassen unter anderem die Entwicklung von Behandlungsalgorithmen für die multifokale tiefe Hirnstimulationen bei seltenen Bewegungsstörungen. Experimentelle Arbeiten umfassen intraoperative Mikroelektrodenableitungen aus den Basalganglien und dem Thalamus, sowie die Aufzeichnung von lokalen Feldpotentialen über externalisierte Elektroden bei spezifischen motorischen Paradigmen.

Der Schwerpunkt der tierexperimentellen Forschung liegt auf der Translation klinischer Fragestellungen. Dies beinhaltet Studien zur tiefen Hirnstimulation bei Tiermodellen für Bewegungsstörungen und neuropsychiatrischen Erkrankungen, die verhaltensbiologisch, pharmakologisch und neuroanatomisch charakterisiert werden. Zudem werden Studien zur Effektivität von oberflächlicher und intrakortikaler elektrischer Stimulation des primären visuellen Kortex durchgeführt. Ein weiterer Schwerpunkt ist die neuroonkologische Forschung mit heterolog implantierten Tumoren aus Primärzellen humaner hirneigener Tumoren, sowie mit Tumorzelllinien.

Im Verbundzentrum für Biokompatibilität und Implantatimmunologie - CrossBIT – leitet die Neurochirurgische Klinik den Querschnittsbereich „Elektrophysiologie“. Hier werden Elektroden entwickelt und tierexperimentell getestet, die dauerhafte, medizinisch sichere, räumlich hoch auflösende elektrophysiologische Messungen und Stimulationen im zentralen Nervensystem ermöglichen. Solche Elektroden sind bei neuroelektrischen Schnittstellen, wie zentralen Hörprothesen oder Motorprothesen, erforderlich.

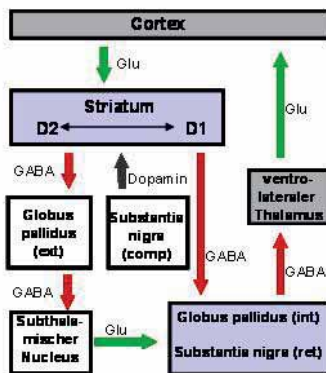
Forschungsprojekte

Tiefe Hirnstimulation beim 6-Hydroxydopamin Parkinsonmodell: Effekte auf kognitives und emotionales Verhalten, sowie auf Levodopa-induzierte Dyskinesien

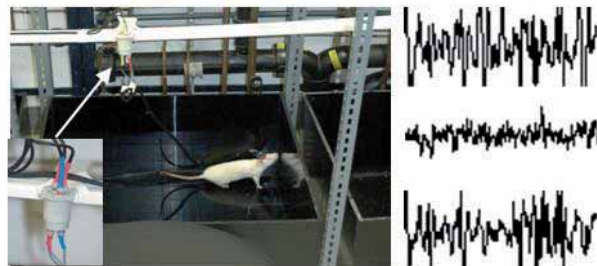
Die Parkinsonerkrankung ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, die jenseits des 60. Lebensjahres 1-2 % der Bevölkerung betrifft und zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der betroffe-

nen Patienten führt. Die Hauptsymptome, Tremor, Rigor und Bradykinese, sowie eine charakteristische Störung des Gangbildes, beruhen auf einer fortschreitenden Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra pars compacta, durch die es zu einer Verarmung des Neurotransmitters Dopamin in deren Projektionsgebiet, dem dorsalen Putamen (bei der Ratte dem dorsolateralen Striatum), mit nachfolgender Dysfunktion von Basalganglien und Thalamus kommt. Neben den motorischen Symptomen werden von Parkinsonpatienten und ihren Betreuern häufig kognitive und emotionale Störungen als besonders unangenehm wahrgenommen.

Die Basalganglien verarbeiten als subkortikale Organisationsstruktur kortikale und subkortikale Informationen und leiten diese Information über den Thalamus wieder dem frontalen Kortex zu. Die anatomischen Verbindungen zwischen den beteiligten Gehirnregionen dienen hierbei als Grundlage für das Konzept der Basalganglien-thalamo-kortikalen Regelkreise, wobei funktionell unterschiedliche Regelkreise oder Schleifen für die Steuerung der Motorik, aber auch für andere Hirnfunktionen wie kognitives und emotionales Verhalten unterschieden werden. Entgegen früherer Annahmen sind diese verschiedenen Schleifen auch untereinander vernetzt.



Basalganglienkreislauf



Ableitung von lokalen Feldpotentialen

Die tiefe Hirnstimulation (deep brain stimulation, DBS), bei der über chronisch implantierte Stimulationselektroden unterschiedliche Gehirnregionen hochfrequent elektrisch stimuliert werden, ist bei Parkinsonpatienten eine wirkungsvolle Behandlung. Zu den bevorzugten Zielgebieten gehört der subthalamische Kern (STN), dessen Stimulation vor allem die motorischen Symptome der Parkinsonerkrankung bessert, während die Effekte auf die kognitiven und emotionalen Symptome uneinheitlich sind. Wichtig hierbei ist, dass der STN nicht nur ein wichtiges Kerngebiet in der für die motorische Kontrolle verantwortlichen Basalganglienschleife ist, sondern auch in kognitiv assoziative und limbische Regelkreise eingebunden ist.

Die meisten Fragestellungen bei der Parkinsonerkrankung wurden mit dem 6-Hydroxydopamin (6-OHDA) Rattenmodell bearbeitet, bei der durch einseitige oder beidseitige Injektion von 6-OHDA in das nigrostriatale System eine retrograde Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra induziert wird. Nach einseitiger Injektion von 6-OHDA in das mediale Vorderhirnbündel (MBF,

die axonale Verbindung der dopaminergen Neurone aus der Substantia nigra zum dorsolateralen Striatum) kommt es zu einer retrograden Degeneration dopaminergener Neurone in der Substantia nigra und einer daraus resultierenden Verarmung von Dopamin im Striatum. Solche Tiere eignen sich insbesondere für die Untersuchung von einfachen motorischen Störungen, bei der man sich die einseitig ausgeprägte Störung zu Nutze machen kann. Näher an der klinischen Situation ist dagegen die langsame retrograde Degeneration der dopaminergen Neurone nach bilateraler Injektion von 6-OHDA in das dorsolaterale Striatum. Bei solchen Tieren können neben komplexen Bewegungsstörungen auch kognitive und emotionale Funktionen, bzw. die Auswirkung einer chronischen DBS auf diese Symptome untersucht werden.

In einem ersten Projekt untersuchen wir, welche kognitiven und emotionalen Verhaltensdefizite beim 6-OHDA Parkinsonmodell der Ratte beobachtet werden, ob diese Defizite durch DBS des STN beeinflusst werden, und welche Aktivitätsänderungen beteiligter neuronaler Netzwerke damit einhergehen. Hierfür untersuchen wir die neuronale Aktivität in ausgewählten Regionen kognitiv-assoziativer und limbischer neuronaler Netzwerke durch die Ableitung von LFPs während aller Verhaltensuntersuchungen.

Zur pharmakologischen Behandlung der motorischen Symptome der Parkinsonerkrankung werden Dopamin Rezeptor Agonisten, insbesondere Levodopa, eingesetzt. Allerdings kommt es nach langjähriger pharmakologischer Therapie, vor allem bei hohen Dosen oder in der Anflutungsphase, oft zu motorischen Komplikationen, insbesondere zu hyperkinetischen Dyskinesien (unwillkürliche Bewegungen im Gesicht und den Extremitäten) und zu einer starken Verkürzung der Wirkdauer (on/off-Fluktuationen). Ratten, bei denen durch die einseitige Injektion von 6-Hydroxydopamin (6-OHDA) das dopaminerge nigrostriatale System läsiert ist, zeigen nicht nur motorische Störungen und eine abnormale neuronale Aktivität in den Basalganglien, die denen von Parkinsonerkrankten ähneln, zudem können bei diesen Ratten durch die eine chronische Behandlung mit Levodopa Dyskinesien ausgelöst werden.

Bei der anästhesierten Ratte untersuchen wir daher in einem zweiten Projekt im Rahmen von Finalversuchen die funktionellen Auswirkungen der DBS mit elektrophysiologischen (extrazelluläre Einzelzelleableitungen) und immunhistologischen (Expression von c-fos) Methoden. Weiterhin testen wir an der wachen, freibeweglichen Ratte die Effekte der DBS in verschiedenen bereits klinisch genutzten, sowie potentiell neuen Zielregionen auf einfache und komplexe motorische Leistungen, sowie auf Levodopa-induzierte Dyskinesien. Dabei erfassen wir die lokalen Feldpotentiale bei der wachen freibeweglichen Ratte über zusätzlich chronisch implantierte Elektroden in relevanten neuronalen Netzwerken, um Veränderungen der neuronalen Aktivität während dieser motorischen Aktivitäten, sowie die Auswirkungen der tiefen Hirnstimulation zu untersuchen. Ableitung von Lokalen Feldpotentialen

Translationalen Ansätze haben bereits Therapieansätze zur DBS bei Bewegungsstörungen verändert. Diese Projekte werden dazu beitragen neue Stimulationsparadigmen und sichere und effektive neue Zielgebiete für die Behandlung von motorischen Störungen bei Parkinsonpatienten und Levodopa-induzierter Dyskinesien zu finden.

■ Projektleitung: Schwabe, Kerstin (PD PhD), Capelle, Hans-Holger (Dr. med.); Förderung: HiLF

Weitere Forschungsprojekte

Molekularbiologische Charakterisierung menschlicher Spinalganglien bei neuropathischem Schmerzsyndrom thorakaler Dermatome

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Capelle, Hans-Holger (Dr. med.); Förderung: Astra Zeneca

Recentin in Glioblastoma alone and with Lomustine. REGAL 85377 study. Clinical Phase III Study.

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Tschan, Christoph A. (Dr. med.), Nakamura, Makoto (PD Dr.); Förderung: Astra Zeneca

GlivecR in Kombination mit LitalirR (Hydroxyurea) oder LitalirR allein zur Therapie bei Temozolomid-resistenten Patienten mit fortschreitendem Glioblastom. C STI571 B DE 40, „Ambrosia“-Studie

■ Projektleitung: Tschan, Christoph A. (Dr. med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Förderung: Novartis Pharma, Nürnberg, Deutschland

Randomisierte Phase III-Studie der sequentiellen Radiochemotherapie oligoastrozytärer Tumoren des WHO-Grades III mit PVC oder Temozolomide, NOA-4

■ Projektleitung: Tschan, Christoph A. (Dr. med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Förderung: Essex Pharma München, Deutschland

Temozolomide versus Strahlentherapie in der Primärtherapie anaplastischer Astrozytome und Glioblastome bei älteren Patienten: Eine randomisierte Phase III-Studie, NOA-8

■ Projektleitung: Nakamura, Makoto (PD Dr. med.), Tschan, Christoph A. (Dr. med.); Förderung: Essex Pharma München, Deutschland

Klinische Evaluation der Anwender- und Patientenverträglichkeit der Umprogrammierung von verstellbarem ProGAV-Ventil

■ Projektleitung: Mirzayan, M. Javad (Dr. med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Förderung: Firma Mietke, Potsdam

MRT-Sicherheit des programmierbaren Shuntassistenten proSA, experimentelle in vivo-Untersuchung

■ Projektleitung: Mirzayan, M. Javad (Dr. med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Förderung: Firma Mietke, Potsdam

Charakterisierung der neuronalen Aktivität des Centrum medianum / Nucleus parafascicularis (CM-Pf) Komplex mittels Mikroelektrodenableitungen im Rahmen der tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit neuropathischem Schmerzsyndrom und Patienten mit Tourette-Syndrom

■ Projektleitung: Capelle, Hans-Holger (Dr. med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Förderung: Traugott-Riechert-Preis

Levodopa-induzierte Dyskinesien im 6-Hydroxydopamin Parkinsonmodell der Ratte: Evaluation verschiedener Zielpunkte für die tiefe Hirnstimulation und Messung lokaler Feldpotentiale

■ Projektleitung: Capelle, Hans-Holger (Dr. med.); Mitarbeiter: Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.), Schwabe, Kerstin (PD PhD.); Förderung: HiLF

Effekte der tiefen Hirnstimulation auf kognitives und emotionales Verhalten beim 6-Hydroxydopamin Parkinsonmodell der Ratte

■ Projektleitung: Schwabe, Kerstin (PD PhD.); Mitarbeiter: Lindemann, Christoph (PhD-Student); Förderung: HiLF

Effect of deep brain stimulation on pharmacologically-induced deficient sensorimotor gating in rats, an endophenotype for Tourette's syndrome

■ Projektleitung: Lütjens, Götz; Mitarbeiter: Posch, Dominic (stud. med.), Schwabe, Kerstin (PD PhD.); Förderung: ESSFN-Research grant

C-Fos Expression im visuellen System der Ratte nach akuter und chronischer visueller Deafferenzierung und Analyse des Expressionsmusters nach elektrischer Stimulation im Corpus geniculatum laterale sowie des primär visuellen Kortex

■ Projektleitung: Nakamura, Makoto (PD Dr. med.); Förderung: Internationale Stiftung Neurobionik

Experimentelle Untersuchung zur Effektivität von oberflächlicher und intrakortikaler elektrischer Stimulation des primär visuellen Kortex

■ Projektleitung: Nakamura, Makoto (PD Dr. med.); Förderung: Stiftung Neurochirurgische Forschung

Untersuchung zur Wachstumshemmung humaner Meningeomzellen in athymen Nacktmäusen durch Behandlung mit Celecoxib in Kombination mit Angiogenesehemmern

■ Projektleitung: Nakamura, Makoto (PD Dr. med.), Schwabe, Kerstin (PD PhD.); Mitarbeiter: Friedrich, Sabrina (Doktorandin); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Charakterisierung der Cox-2 Expression bei intrakraniellen Schwannomen und Untersuchung zur Wachstumshemmung humaner Schwannomzellen in Zellkultur durch Behandlung mit Celecoxib

■ Projektleitung: Nakamura, Makoto (PD Dr. med.), Schwabe, Kerstin (PD PhD.); Mitarbeiter: Hong, Bujung (Doktorand); Förderung: Stiftung Tumorforschung Kopf-Hals

Gentherapeutisch vermittelte Radionuklidtherapie auf zellulärer Ebene nach Induktion von zerebralen Tumoren mit Natrium-Jodid-Symporter-Expression im Nacktmausmodell

■ Projektleitung: Mirzayan, M. Javad (Dr. med.); Förderung: Stiftung Neurochirurgische Forschung

Untersuchung der gezielten Wirkung von Alpha-Strahlen auf das Wachstum von heterolog implantierten Gliomzellen bei Ratten

■ Projektleitung: Nakamura, Makoto (PD Dr. med.), Schwabe, Kerstin (PD PhD); Mitarbeiter: Friedrich, Sabrina (Doktorandin); Kooperationspartner: Meyer, Geerd-J. (Prof. Dr. rer. nat.), Nuklearmedizin MHH; Förderung: EU- FP7: Health -F2-2007-201962 (Targeting alpha-particle emitting radionuclides to combat cancer.TARCC)

Selektive Wasserstrahldissektion zentraler und peripherer Nerven: anatomische und funktionelle Untersuchung an der Ratte

■ Projektleitung: Tschan, Christoph A. (Dr. med.); Kooperationspartner: Oertel, Joachim (PD Dr.), Neurochirurgie Nordstadtklinik, Hannover; Förderung: Fresenius-Stiftung und Firma Erbe

Selektive Wasserstrahldissektion: Vergleichende anatomische und funktionelle Anwendungsstudie am porcinen Frischpräparat

■ Projektleitung: Tschan, Christoph A. (Dr. med.); Kooperationspartner: Oertel, Joachim (PD Dr.), Neurochirurgie Nordstadtklinik, Hannover; Förderung: Fresenius-Stiftung und Firma Erbe

Prospektive, randomisierte, doppelblinde, crossover Langzeitstudie zur klinischen Wirksamkeit der bilateralen pallidalen und thalamischen tiefen Hirnstimulation bei therapierefraktärem Tourette-Syndrom

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Capelle, Hans-Holger (Dr. med.); Kooperationspartner: Müller-Vahl, Kirsten (PD Dr. med), Klinische Psychiatrie MHH

Modulation der Aktivität des Nucleus subthalamicus, des Globus pallidus internus und des Nucleus ventralis intermedius thalamii bei Bewegungen und unter pharmakologischer Beeinflussung bei Patienten mit intracerebraler Stimulation (Neurostimulation)

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Capelle, Hans-Holger (Dr. med.)

Kohärenzanalysen und evozierte Potentiale über kortikalen Elektroden bei Patienten mit tiefer Hirnstimulation

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Capelle, Hans-Holger (Dr. med.); Kooperationspartner: Kühn, Andrea (Prof. Dr. med.), Neurologie, Charite Berlin

Simultane Mikroelektrodenableitungen bei gleichzeitiger Stimulation während funktioneller stereotaktischer Eingriffen bei Patienten mit multifokaler tiefer Hirnstimulation des Thalamus und Pallidum zur Behandlung von Schmerz und Bewegungsstörungen

■ Projektleitung: Capelle, Hans-Holger (Dr. med.), Schwabe, Kerstin (PD. PhD), Heissler, Hans H. (Dipl.Ing.)

Evaluation der klinischen Wirksamkeit der tiefen Hirnstimulation bei zervikaler Dystonie

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Capelle, Hans-Holger (Dr. med.), Kinfe, Thomas M. (Dr. med.)

Evaluation der klinischen Wirksamkeit der tiefen Hirnstimulation bei tardiver Dystonie

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Capelle, Hans-Holger (Dr. med.), Kinfe, Thomas M. (Dr. med.); Kooperationspartner: Blahak, Christian (Dr. med.), Bätzner, Hans J. (Dr. med.), Klinikum Mannheim; Schrader, Christoph (Dr. med.), Neurologie MHH

Tiefe Hirnstimulation bei Patienten mit Kamptokormia

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Capelle, Hans-Holger (Dr. med.), Kinfe, Thomas M. (Dr. med.); Kooperationspartner: Blahak, Christian (Dr. med.), Bätzner, Hans J. (Dr. med.), Klinikum Mannheim; Schrader, Christoph (Dr. med.), Neurologie MHH

Tiefe Hirnstimulation des Globus pallidus internus nach vorhergehender peripherer Denervation

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Capelle, Hans-Holger (Dr. med.), Kinfe, Thomas M. (Dr. med.); Kooperationspartner: Blahak, Christian (Dr. med.), Bätzner, Hans J. (Dr. med.), Klinikum Mannheim; Schrader, Christoph (Dr. med.), Neurologie MHH

Tiefe Hirnstimulation des Globus pallidus internus bei tardiver Dystonie ohne Anamnese für eine schwere Psychose

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Capelle, Hans-Holger (Dr. med.), Kinfe, Thomas M. (Dr. med.); Kooperationspartner: Blahak, Christian (Dr. med.), Bätzner, Hans J. (Dr. med.), Klinikum Mannheim; Schrader, Christoph (Dr. med.), Neurologie MHH

Tiefe Hirnstimulation bei sekundärer Dystonie

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Capelle, Hans-Holger (Dr. med.), Kinfe, Thomas M. (Dr. med.); Kooperationspartner: Blahak, Christian (Dr. med.), Bätzner, Hans J. (Dr. med.), Klinikum Mannheim; Schrader, Christoph (Dr. med.), Neurologie MHH

Multifokale tiefe Hirnstimulation

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Capelle, Hans-Holger (Dr. med.), Kinfe, Thomas M. (Dr. med.)

Entwicklung eines Diagnosebaums und Evaluation weiterer Behandlungsmöglichkeiten bei „Failed Back Surgery Syndrome“

■ Projektleitung: Capelle, Hans-Holger (Dr. med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.)

Retrospektive Analyse der Kraniosynostosen an der MHH

■ Projektleitung: Hermann, Elvis (Dr. med.), Tschan, Christoph A. (Dr. med.)

Evaluation der prä- und postoperativen Lebensqualität von Patienten mit intrakraniellen Meningeomen

■ Projektleitung: Nakamura, Makoto (PD Dr. med.)

Evaluation der Lebensqualität bei Kindern mit Hirntumoren

■ Projektleitung: Hermann, Elvis (Dr. med.), Tschan, Christoph A. (Dr. med.), Choumin, Florence; Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.)

Evaluation der Lebensqualität bei Kindern mit VP/VA-Shunts

■ Projektleitung: Hermann, Elvis (Dr. med.), Tschan, Christoph A. (Dr. med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.)

Untersuchung der prä- und postoperativen kognitiven Funktion bei Kleinhirnwurm erhaltenden operativen Zugänge

■ Projektleitung: Hong, Bujung; Nakamura, Makoto (PD Dr. med.), Hermann, Elvis (Dr. med.)

Evaluation der prä- und postoperativen Frontalhirnfunktion bei Patienten mit frontalen und frontobasalen Tumoren mittels Frontal Systems Behavior Scale™ (FrSBe™)

■ Projektleitung: Hong, Bujung; Nakamura, Makoto (PD Dr. med.)

Expression von Cyclooxygenase-2 bei intrakraniellen Meningeomen

■ Projektleitung: Nakamura, Makoto (PD Dr. med.)

Navigierter minimalinvasiver präsigmoidaler suprabulbärer infralabyrinthärer Zugang zum Foramen jugulare ohne Verlagerung des Nervus facialis

■ Projektleitung: Cinibulak, Zafer, Nakamura, Makoto (PD Dr. med.), Hermann, Elvis (Dr. med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.)

Evaluation der Therapie des Normaldruckhydrocephalus

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Mirzayan, M. Javad (Dr. med.), Lütjens, Götz

Evaluierung der Zuverlässigkeit der Anlage von externen Ventrikeldrainagen bei neurochirurgischen Patienten – Vergleich von navigierter Anlage mit der AxiEM Navigation und der sogenannten „bedside“ Technik

■ Projektleitung: Capelle, Hans-H. (Dr. med.), Hong, Bujung; Petrakakis, Iohannis; Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.)

Praxis der Anlage von Ventrikeldrainagen in Deutschland

■ Projektleitung: Joachim K. (Prof. Dr. med.), Cinibulak, Zafer

Monozentrische prospektive randomisierte Studie zur Analyse der Wirkung von 100 % reiner normobarer Sauerstoffgabe zur Behandlung des postoperativen Pneumocephalus nach neurochirurgischen Eingriffen in halbsitzender Position

■ Projektleitung: Hermann, Elvis (Dr. med.), Nakamura, Makoto (PD Dr.), Hong, Bujung; Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Raab, Peter (Dr. med.), Neuroradiologie MHH, Scheinichen, Dirk (PD Dr. med.), Anesthesiologie MHH

Aussagewert der D-Dimere als Thrombosemarker nach neurochirurgischen Eingriffen

■ Projektleitung: Mirzayan, M. Javad (Dr. med.), Lütjens, Götz

Virtuelles Implantat-Design von Individual-Schädelplastiken und ihre kosteneffektive Herstellung

■ Projektleitung: Graubner, Götz (Dr.)

Effekte der chronischen Tiefen Hirnstimulation im pedunkulopontinen Nucleus oder centro-medianen parafaszikulären Komplex bei 6-hydroxydopamin läsierten Ratten auf motorische Verhaltensleistungen

■ Projektleitung: Schwabe, Kerstin (PD PhD), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.)

Chronische Tiefen Hirnstimulation im subthalamischen Nucleus oder dem Globus pallidus internus: Ableitung aus dem somatosensorischen Motorkortex (EcoG) und verschiedenen Basalganglienregionen bei Ratten (lokale Feldpotentiale und Einzelzellaktivität)

■ Projektleitung: Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.), Schwabe, Kerstin (PD PhD)

C-Fos Expression nach tiefer Hirnstimulation im pedunkulopontinen Nucleus im 6-Hydroxydopamin Parkinsonmodell der Ratte

■ Projektleitung: Saryyeva, Assel; Nakamura, Makoto (PD Dr. med.), Schwabe, Kerstin (PD PhD)

Effekte der tiefen Hirnstimulation bei Ratten mit zuchtinduziertem Defizit der Informationsverarbeitung, ein Endophänotyp für Tourette Syndrom

■ Projektleitung: Schwabe, Kerstin (PD PhD), Polikashvili, Nino, Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.)

Tiefe Hirnstimulation und Ableitung lokaler Feldpotentiale aus Cingulum, Nucleus accumbens und Globus pallidus bei Ratten mit pharmakologisch induziertem Defizit der Präpulsinhibition

■ Projektleitung: Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.), Schwabe, Kerstin (PD PhD)

Effekte der Hinterstrangstimulation bei akuter und chronischer zerebrovaskulärer Insuffizienz bei Ratten: Verhaltensleistungen und morphologische Auswirkungen

■ Projektleitung: Kinfe, Thomas (Dr. med.)

Bewegungsstörungen und kognitive Defizite nach Spaltung des Kleinhirnwurms bei der Ratte

■ Projektleitung: Hermann, Elvis (Dr. med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Schwabe, Kerstin (PD PhD)

Biofilme bei der Tiefen Hirnstimulation – Inzidenz und Charakteristik von Infektionen der Hardware mit Vergleich der mikrobiologischen Mundflora der Patienten

■ Projektleitung: Capelle, Hans-Holger (Dr. med.), Mirzayan, M. Javad (Dr. med.)

Charakterisierung von Biofilm auf Ventrikeldrainagen und Hirndrucksonden

■ Projektleitung: Mirzayan, M. Javad (Dr. med.), Capelle, Hans-Holger (Dr. med.), Apedjinou, Anani

Infektionsresistenz von mit Antibiotika beschichteten Ventrikel- und Shuntkathetern

■ Projektleitung: Mirzayan, M. Javad (Dr. med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.)

Originalpublikationen

Ahrens J, Capelle HH, Przemec M. Neurogenic pulmonary edema in a fatal case of subarachnoid hemorrhage. *J.Clin.Anesth.* 2008;20(2):129-132

Bartsch T, Pinsker MO, Rasche D, Kinfe T, Hertel F, Diener HC, Tronnier V, Mehdorn HM, Volkmann J, Deuschl G, Krauss JK. Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. *Cephalalgia* 2008;28(3):285-295

Blahak C, Wöhrle JC, Capelle HH, Bänzner H, Grips E, Weigel R, Kekelia K, Krauss JK. Health-related quality of life in segmental dystonia is improved by bilateral pallidal stimulation. *J.Neurol.* 2008;255(2):178-182

Brücke C, Kempf F, Kupsch A, Schneider GH, Krauss JK, Aziz T, Yarrow K, Pogosyan A, Brown P, Kühn AA. Movement-related synchronization of gamma activity is lateralized in patients with dystonia. *Eur.J.Neurosci.* 2008;27(9):2322-2329

Capelle HH, Nakamura M, Lenarz T, Brandis A, Haubitz B, Krauss JK. Cavernous angi-

oma of the geniculate ganglion. *J.Neurosurg.* 2008;109(5):893-896

Ghaemi K, Capelle HH, Kinfe TM, Krauss JK. Occipital nerve stimulation for refractory occipital pain after occipitocervical fusion: expanding indications. *Stereotact.Funct.Neurosurg.* 2008;86(6):391-393

Gharabaghi A, Krischek B, Feigl GC, Rosahl SK, Lüdemann W, Mirzayan MJ, Koerbel A, Samii M, Tatagiba M, Heckl S. Image-guided craniotomy for frontal sinus preservation during meningioma surgery. *Eur.J.Surg.Oncol.* 2008;34(8):928-931

Gharabaghi A, Rosahl SK, Feigl GC, Liebig T, Mirzayan JM, Heckl S, Shahidi R, Tatagiba M, Samii M. Image-guided lateral suboccipital approach: part 1-individualized landmarks for surgical planning. *Neurosurgery* 2008;62(3 Suppl 1):18-22; discussion 22-3

Gharabaghi A, Rosahl SK, Feigl GC, Safavi-Abbasi S, Mirzayan JM, Heckl S, Shahidi R, Tatagiba M,

- Samii M. Image-guided lateral suboccipital approach: part 2-impact on complication rates and operation times. *Neurosurgery* 2008;62(3 Suppl 1):24-9; discussion 29
- Gharabaghi A, Safavi-Abbasi S, Kriscsek B, Feigl GC, Lüdemann W, Mirzayan MJ, Samii M, Tatagiba M, Heckl S. The use of high-frequency electromagnetic in brain tumour surgery. *Eur.J.Surg.Oncol.* 2008;34(6):716-719
- Haasper C, Colditz M, Kirsch L, Tschernig T, Viering J, Graubner G, Runtemund A, Zeichen J, Meller R, Glasmacher B, Windhagen H, Krettek C, Hurschler C, Jagodzinski M. A system for engineering an osteochondral construct in the shape of an articular surface: Preliminary results. *Ann.Anat.* 2008;190(4):351-359
- Hamann M, Bennay M, Gernert M, Schwabe K, Koch M, Richter A. Decreased Density of Amygdaloid Parvalbumin-Positive Interneurons and Behavioral Changes in Dystonic Hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Behav Neurosci* 2008;122(1):36-43
- Harich S, Kinfe T, Koch M, Schwabe K. Neonatal lesions of the entorhinal cortex induce long-term changes of limbic brain regions and maze learning deficits in adult rats. *Neuroscience* 2008;153(4):918-928
- Harich S, Koch M, Schwabe K. Effects of repeated dizocilpine treatment on adult rat behavior after neonatal lesions of the entorhinal cortex. *Prog Neuro-Psychoph* 2008;32(3):816-827
- Hermann EJ, Hattingen E, Krauss JK, Marquardt G, Pilatus U, Franz K, Setzer M, Gasser T, Tews DS, Zanella FE, Seifert V, Lanfermann H. Stereotactic biopsy in gliomas guided by 3-tesla 1H-chemical-shift imaging of choline. *Stereotact.Funct.Neuro-surg.* 2008;86(5):300-307
- Hermann EJ, Rittierodt M, Krauss JK. Combined transventricular and supracerebellar infratentorial approach preserving the vermis in giant pediatric posterior fossa midline tumors. *Neurosurgery* 2008;63(1 Suppl 1):ONS30-5; discussion ONS35-7
- Herrojo Ruiz M, Senghaas P, Grossbach M, Jabusch HC, Bangert M, Hummel F, Gerloff C, Altenmüller E. Defective inhibition and inter-regional phase synchronization in pianists with musician's dystonia: An EEG study. *Hum.Brain Mapp.* 2008;10.1002/hbm.20700
- Hoffmann LC, Schütte SR, Koch M, Schwabe K. Effect of „enriched environment“ during development on adult rat behavior and response to the dopamine receptor agonist apomorphine. *Neuroscience* 2008;158(4):1589-1598
- Kapapa T, König K, Heissler HE, Schatzmann C, Tschan CA, Perl M, von Depka M, Zumkeller M, Rickels E. The use of recombinant activated factor VII in neurosurgery. *Surg.Neurol.* 2009;71(2):172-179
- Khaladj N, Teebken OE, Hagl C, Wilhelmi MH, Tschan C, Weissenborn K, Lichtinghagen R, Hoy L, Haverich A, Pichlmaier M. The Role of Cerebrospinal Fluid S100 and Lactate to Predict Clinically Evident Spinal Cord Ischaemia in Thoraco-abdominal Aortic Surgery. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 2008;36(1):11-19
- Kinfe TM, Capelle HH, Krauss JK. Impact of surgical treatment on tremor due to posterior fossa tumors. *J.Neurosurg.* 2008;108(4):692-697
- Kinfe TM, Sedlaczek O, Blahak C, Bergler W, Wöhrle JC, Daffertshofer M, Bazner H, Hennerici M, Krauss JK. Reconstruction of the petrosal bone for treatment of kinetic tremor due to cerebellar herniation and torsion of cerebellar outflow pathways. *Mov.Disord.* 2008;23(10):1485-1487

- Kinfe TM, Tschan CA, Stan AC, Krauss JK. Solitary fibrous tumor of the foramen of Monro. *Clin.Neurol.Neurosurg.* 2008;110(4):404-407
- Klein S, Koch M, Schwabe K. Neuroanatomical changes in the adult rat brain after neonatal lesion of the medial prefrontal cortex. *Exp.Neurol.* 2008;209(1):199-212
- Kühn AA, Brücke C, Schneider GH, Trottenberg T, Kivi A, Kupsch A, Capelle HH, Krauss JK, Brown P. Increased beta activity in dystonia patients after drug-induced dopamine deficiency. *Exp.Neurol.* 2008;DOI: 10.1016/j.expneurol.2008.07.023
- Loher TJ, Capelle HH, Kaelin-Lang A, Weber S, Weigel R, Burgunder JM, Krauss JK. Deep brain stimulation for dystonia: outcome at long-term follow-up. *J.Neurol.* 2008;255(6):881-884
- Loher TJ, Krauss JK. Dystonia Associated with pontomesencephalic lesions. *Mov.Disord.* 2009;24(2):157-167
- Luetjens G, Mirzayan MJ, Brandis A, Krauss JK. Exophytic giant cell glioblastoma of the medulla oblongata. *J.Neurosurg.* 2009;110(3):589-593
- Mirzayan MJ, Gharabaghi A, Samii M, Frömke C, Tatagiba M, Krauss JK, Rosahl SK. The diagnostic value of erythrocyte sedimentation rate in management of brain tumors. *Neurol.Res.* 2008;DOI: 10.1179/174313208X355459
- Mirzayan MJ, Klinge PM, Ude S, Hotop A, Samii M, Brinker T, Korkmaz Z, Meyer GJ, Knapp WH, Samii A. Modified calcium accumulation after controlled cortical impact under cyclosporin A treatment: a ⁴⁵Ca autoradiographic study. *Neurol. Res.* 2008;30(5):476-479
- Mirzayan MJ, Probst C, Krettek C, Samii M, Pape HC, van Griensven M, Samii A. Systemic effects of isolated brain injury: an experimental animal study. *Neurol.Res.* 2008;30(5):457-460
- Montibeller GR, Nakamura M, Brandis A, Krauss JK. Capillary hemangioma of the Meckel cave in an adolescent. Case illustration. *J.Neurosurg. Pediatrics* 2008;1(2):170
- Nakamura M, Stöver T, Rodt T, Majdani O, Lorenz M, Lenarz T, Krauss JK. Neuronavigational guidance in craniofacial approaches for large (para)nasal tumors involving the anterior skull base and upper clival lesions. *Eur.J.Surg.Oncol.* 2008;DOI: 10.1016/j.ejso.2008.10.011
- Oertel J, Krauss JK, Gaab MR. Ultrasonic aspiration in neuroendoscopy: first results with a new tool. *J.Neurosurg.* 2008;109(5):908-911
- Ritz R, Heckl S, Safavi-Abbasi S, Feigl GC, Krischek B, Lüdemann W, Mirzayan JM, Koerbel A, Samii M, Tatagiba M, Gharabaghi A. Predictive factors for beneficial application of high-frequency electromagnetics for tumour vaporization and coagulation in neurosurgery. *World J.Surg.Oncol.* 2008;6:45
- Senft C, Seifert V, Hermann E, Franz K, Gasser T. Usefulness of intraoperative ultra low-field magnetic resonance imaging in glioma surgery. *Neurosurgery* 2008;63(4 Suppl 2):257-66; discussion 266-7
- Senft C, Seifert V, Hermann E, Gasser T. Surgical treatment of cerebral abscess with the use of a mobile ultralow-field MRI. *Neurosurg.Rev.* 2009;32(1):77-85
- Setzer M, Hermann E, Seifert V, Marquardt G. Apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of cervical myelopathy in patients with chronic spinal cord compression. *Spine* 2008;33(5):497-502
- Sharott A, Grosse P, Kühn AA, Salih F, Engel AK, Kupsch A, Schneider GH, Krauss JK, Brown P. Is

the synchronization between pallidal and muscle activity in primary dystonia due to peripheral afference or a motor drive? *Brain* 2008;131(Pt 2):473-484

Tschan C, Gaab MR, Krauss JK, Oertel J. Waterjet dissection of the vestibulocochlear nerve: an experimental study. *J.Neurosurg.* 2009;110(4):656-661

Tschan CA, Mirzayan MJ, Stan AC, Pichlmaier MA, Krauss JK. Concomitant cardiac and cerebral leiomyosarcoma: a challenge for surgical and adjuvant therapy. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2009;137(1):e12-4

Van Buyten JP, Fowo S, Spincemaille GH, Tronnier V, Beute G, Pallares JJ, Naous H, Zucco F, Krauss JK, De Andres J, Buchser E, Costantini A, Lazorthes Y. The restore rechargeable, implantable neurostimulator: handling and clinical results of a multicenter study. *Clin.J.Pain* 2008;24(4):325-334

Weigel R, Capelle HH, Krauss JK. Failure of long-term nerve root stimulation to improve neuropathic pain. *J.Neurosurg.* 2008;108(5):921-925

Winter S, Dieckmann M, Schwabe K. Dopamine in the prefrontal cortex regulates rats behavioral flexibility to changing reward value. *Behav.Brain Res.* 2009;198(1):206-213

Buchbeiträge, Monografien

Gerloff C, Knauth M, Krauss JK, Nickels W, Poewe W, Rohde V, Straube A, Sturzenegger M, Paulus W. Normaldruckhydrocephalus. In:Diener HC, Putzki N, Ackermann H, Deutsche Gesellschaft für Neurologie Kommission Leitlinien. [Hrsg.]:Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie : 237 Tabellen.-4., überarb. Aufl.-Stuttgart u.a.:Thieme, 2008.-S.177-188

Hohenhoff Gerrit, Krauss JK, Schwabe K, Nakamura M, Haastert K, Hustedt M. Laser generated scaffolds for regeneration of the auditory nerve

and facial nerve. In:IFMBE. [Hrsg.]:4th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering.-Berlin:Springer, 2009.-S.2161-2164-(IFMBE Proceedings Series; 22)

Krauss JK, von Stuckrad-Barre SF. Clinical aspects and biology of normal pressure hydrocephalus. In:Duyckaerts C, Aminoff MJ. [Hrsg.]:Dementias.-Edinburgh u.a.:Elsevier, 2008.-S.887-902-(Handbook of clinical neurology)

Abstracts

2008 wurden 50 Abstracts publiziert.

Promotionen

Kinfe, Thomas (Dr. med.): Histologische Untersuchungen im adulten Rattengehirn nach neonataler Läsion des entorhinalen Cortex.

Diplome

Hoffmann, Lena:Des inhibitorischen GABAergen Systems in den Basalganglien nach tiefer Hirnstimulation des subthalamischen Nucleus im 6-Hydroxydopamin Parkinsonmodell der Ratte.

Wissenschaftspreise

Mirzayan, M. Javad (Dr. med.): Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Schädelbasischirurgie für den Beitrag: Interdural epidermoid cyst of the cavernous sinus.

Lütjens, Götz: Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Schädelbasischirurgie für den Beitrag: Retroodontoid dural cysts can be resected safely via a modified limited "far-lateral" approach.

Rauch, Felix: Posterpreis der ESSFN für den Beitrag: Effect of deep brain stimulation in the pedunculo-pontine tegmental nucleus on motor function in the rat 6-hydroxydopamine Parkinson model.

Stipendien

Yosef, Basel: Stipendium der Al-Baath Universität, Syrien.

Ghaemi, Kazem (Dr. med.): Beheshti Universität Tehran in Kooperation mit der Universität Birjand für sein Fellowship „funktionelle Neurochirurgie“.

Eslami, K (Dr. med.): Stipendium der Esfahan University, Iran.

Saryyeva, Assel: Regierungsstipendium der Republik Kasachstan.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.): Vizepräsident der World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery; Sekretär der European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery; Task Force Chair Neurosurgery der Movement Disorder Society. Vorsitzender der Kommission Technischer Standard und Normen GDNC; Erweiterter Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie; Co-Editor für das Zentralblatt für Neurochirurgie (Central European Neurosurgery) Reviewer für Experimental Neurology, Brain, Neurology, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Movement Disorders.

Nakamura, Makoto (PD Dr. med.): Reviewer für Brain Research und Clinical Neurology.

Capelle, Hans-Holger (Dr. med.): Reviewer für Clinical Neurology and Neurosurgery.

Schwabe, Kerstin (PD PhD.): Reviewer für Journal of Pharmacy and Pharmacology, Behavioral Brain Research, European Journal of Neuroscience, Neuroscience.

Klinik für Neurologie

■ Direktor: Prof. Dr. Reinhard Dengler

Tel.: 0511 / 532-2391 • E-Mail: dengler.reinhard@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/6026

Forschungsprofil

Erforschung von Pathogenese, Pathophysiologie und Therapie neurodegenerativer Erkrankungen, insbesondere Motoneuron- und Basalganglienkrankheiten. Im Vordergrund steht die klinische Systemforschung (Neurophysiologie, Neuropsychologie, Bildgebung, klinische Studien) in Kombination mit themenbezogener Grundlagenforschung (molekulare Neurophysiologie, Tiermodelle). Es besteht eine enge Vernetzung mit anderen universitären Einrichtungen am Standort Hannover im „Zentrum Systemische Neurowissenschaften“. 2.) Neuroimmunologische Untersuchungen zu entzündlichen und demyelinisierenden Erkrankungen des zentralen Nervensystems (Multiple Sklerose). Kombination von in vitro und tierexperimentellen Studien mit klinischer Forschung und klinischen Studien. Einbindung in das „Zentrum systemische Neurowissenschaften“. 3.) Untersuchungen zu metabolischen und cerebrovaskulären Störungen des Gehirns, insbesondere zur hepatischen Enzephalopathie und zu endokrinologischen Störungen in enger Kooperation mit den zugehörigen internistischen Abteilungen. 4.) Die klinische Forschung zum Thema Schlaganfall mit Vernetzung in nationalen und internationalen Therapiestudien.

Forschungsprojekte

Untersuchung der frühen Entzündungsreaktion nach Schlaganfall

Der Erfolg der Schlaganfalltherapie ist begrenzt durch die geringe Toleranz der Nervenzellen gegenüber einer Ischämie sowie das Fehlen einer Pharmakotherapie, welche die pathophysiologische Kaskade der Ischämie und der Inflammation sicher und effizient zu unterbrechen vermag. Die detaillierte Korrelationsanalyse zwischen früher Entzündungsreaktion und klinischem Outcome steht weiterhin aus. Unsere erste Hypothese war es, dass das Ausmaß und der Zeitverlauf der frühen Entzündungsreaktion in einem direkten Zusammenhang mit der Schwere des Schlaganfalles steht und eine negative Korrelation zum funktionellen Outcome aufweist. Zur Messung der frühen Entzündungsreaktion diente die Bestimmung der zirkulierenden Level von den für den Schlaganfall entscheidenden Biomarkern MMP9, S100B, IL-6, CRP, TIMP-1 und MCP-1. Hier erfolgten bei 64 Patienten mit TIA oder ischämischem Schlaganfall eine peripher venöse Blutentnahme direkt bei Aufnahme und zu den Zeitpunkten 6, 12, 24 Stunden, 3, 7 und 90 Tage nach Symptombeginn. Die funktionellen/klinischen Schlaganfallscores modified Rankin Scale und NIHSS wurden an Tag 7 und 90 erhoben. Die Plasma- und Serumkonzentrationen der ausgewählten Inflammations- und Schadensmarker wurden mittels kommerziell erwerblicher Immuno-assays gemessen. TIMP-1, MMP-9, IL-6, CRP, MCP-1 und S-100

zeigten signifikant unterschiedliche Zeitverläufe in Abhängigkeit von der Schwere des Schlaganfalls gemessen anhand des mRS und NIHSS an Tag 90 (Abb.1a,b). Nur im Falle von schweren Schlaganfällen konnte eine dauerhafte Erhöhung der inflammatorischen Marker bis an Tag 7 beobachtet werden. Im Gegensatz zu allen anderen untersuchten Biomarkern zeigten sich die Level an TIMP-1 noch 90 Tage nach dem Schlaganfall signifikant erhöht in Abhängigkeit von der Schwere des Schlaganfalls. Es zeigen sich signifikante Korrelationen unter den inflammatorischen Parametern Il,6, CRP und TIMP-1

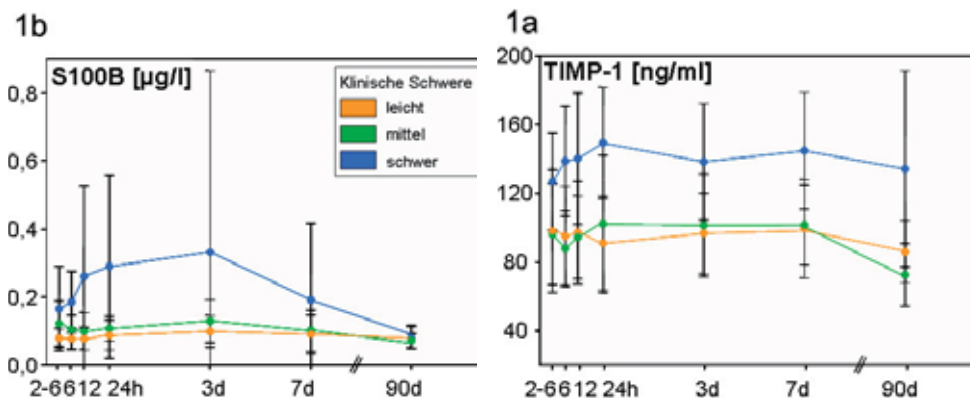
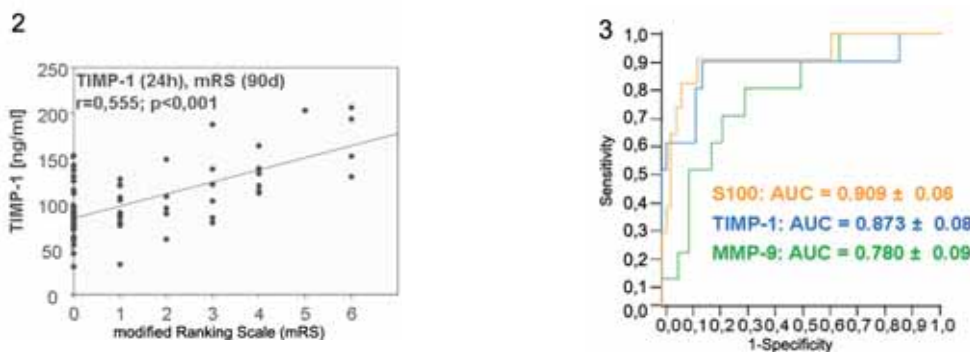


Abb. 1: Für die Präsentation von Teilergebnissen dieser Untersuchungen auf der International Stroke Conference der American Stroke Association (New Orleans, Februar 2008) und auf der European Stroke Conference (Nizza, Mai 2008) wurde Herrn Dr. med. H. Worthmann aus der Neurometabolischen Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. med. K. Weißborn der Mordecai Y.T. Globus Young Investigator Award und ein Preis zur Projektförderung durch die DGN/Stiftung Felgenhauer zur Förderung junger Neurowissenschaftler verliehen.



insbesondere zum Aufnahmezeitpunkt (2-6 Stunden) und 24 Stunden nach Symptombeginn (TIMP-1 und Il-6: 2-6 Stunden $r=0,580$ $p<0,001$; 24 Stunden $r=0,412$, $p<0,001$; Il-6 und CRP: 2-6h $r=0,523$, $p=0,001$; 24 Stunden $r=0.604$ $p<0,001$; CRP und TIMP-1: 2-6 Stunden $r=0,499$, $p=0,003$; 24 Stunden $r=0,488$, $p=0,001$). Insbesondere die Level der Parameter Il-6, TIMP-1 und des glialen Schadensmarkers S100B sind mit dem klinischen Outcome an Tag 90 korreliert (TIMP-1 24 Stunden: mRS $r=0,555$ $p<0,001$; NIHSS $r=0,394$ $p=0,002$, Il-6 24 Stunden: mRS $r=0,413$ $p=0,001$, S100B 24 Stunden: mRS $r=0,589$ $p<0,001$) (Abb.2). Die ROC-Analyse für den Vergleich von Cerebralen Ischämien mit leichter

und mittlerer klinischer Schwere gegen Cerebrale Ischämien mit schwerer Klinik an Tag 90 ergibt die höchste „Area under the curve“ für S100B und TIMP-1 (Abb.3). Eine genauere Kenntnis des frühen Zeitverlaufs der hier untersuchten Biomarker könnte für den Zeitpunkt einer antiinflammatorischen Therapie nach cerebraler Ischämie von großer Bedeutung sein.

■ Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr. med.); Förderung: DGN / Stiftung Felgenhauer

Weitere Forschungsprojekte

Effects of a structured endurance training program as compared to resistance training on the fatigue-syndrome and quality of life in patients with multiple sclerosis

■ Projektleitung: Windhagen, A. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.), Sportmedizin; Förderung: Industrie

Entzündungsparameter bei akutem ischämischem Hirninfarkt

■ Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Lichtinghagen, R. (Prof. med.), Klinische Chemie; Förderung: Industrie

EPO-Multi-Centre-Schlaganfallstudie

■ Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ehrenreich, H. (Prof. Dr. Dr.), Max-Planck-Institut f. Exp. Medizin, Göttingen; Förderung: MPI Göttingen

Cognitive Function and Employment after Liver Transplantation

■ Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Becker, T. (PD Dr.), Barg-Hock, H. (Dr.), Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Strassburg, C. (Prof. Dr.), Klinik Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Förderung: IFB

Untersuchungen zur HCV-Enzephalopathie a) Mikroglia-Aktivierung b) Analyse der kognitiven Defizite im Verlauf c) Vergleich der neuropsychiatrischen Symptome bei HCV-Infektion mit denen bei anderen chronischen Lebererkrankungen d) Proteom-Analyse im Liquor von Patienten mit HCV-Enzephalopathie e) ApoE-Genotypisierung f) Computergestützte EEG-Analyse

■ Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie (PD Dr. H. Wedemeyer, Dr. A. Potthoff), Klinik Nuklearmedizin (Prof. Dr. med. G. Berding, Prof. Dr. G.-J. Meyer), Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie (Prof. Dr. med. H. Lanfermann, Dr. med. M. Bokemeyer, Dr. med. P. Raab, PD Dr. Dr. X. Ding) der MHH, Arbeitsgruppe Prof. M. Otto, Neurologische Universitätsklinik Ulm, Arbeitsgruppe Prof. Ruth Itzhaki, Molecular Neurobiology Laboratory, University of Manchester und Arbeitsgruppe Dr. Marsha Morgan, Medical Unit, Royal Free Hospital, University of London

Molecular basis of the axon-oligodendrocyte interaction during remyelination

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hildebrand (Prof. Dr. med.), MHH; Förderung: EU Marie-Curie Programm

The role of monocytes in remyelination and repair processes in the CNS

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kunst

Identification of molecular factors during early remyelination of the CNS

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kunst

Einfluß einer Interferon-beta Therapie auf Oligodendrozytenvorläuferzellen: Förderung der Regeneration?

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Effects of fumarate on glial cells and demyelination

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

The role of synaptic transmission in the pathophysiology and therapy of neurodegenerative diseases

■ Projektleitung: Krampfl, Klaus (PD Dr. med.); Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kunst, Stipendium

Molecular pathophysiology of mutations in ligand gated ion channels associated with neurological diseases

■ Projektleitung: Krampfl, Klaus (PD Dr. med.); Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kunst, Stipendium

Beziehung zwischen dopaminergem System und akustischer Affektkommunikation: Untersuchung an Parkinsonpatienten

■ Projektleitung: Wittfoth, Matthias (Dipl.-Psych.), Dengler, Reinhard (Prof. Dr.) Schrader, Christoph (Dr.); Förderung: DFG

Originalpublikationen

- Ahrens J, Leuwer M, Demir R, Krampfl K, de la Roche J, Foadi N, Karst M, Haeseler G. Positive allosteric modulatory effects of ajulemic acid at strychnine-sensitive glycine $\alpha(1)$ - and $\alpha(1)\beta$ -receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2009;379(4):371-378
- Ahrens J, Leuwer M, Demir R, Krampfl K, Foadi N, Haeseler G. The anaesthetic steroid alphaxalone positively modulates $\alpha(1)$ -glycine receptor function. *Pharmacology* 2008;82(3):228-232
- Ahrens J, Leuwer M, Stachura S, Krampfl K, Bellelli D, Lambert JJ, Haeseler G. A Transmembrane Residue Influences the Interaction of Propofol with the Strychnine-Sensitive Glycine $\alpha(1)$ and $\alpha(1)\beta$ Receptor. *Anesth. Analg.* 2008;107(6):1875-1883
- Althaus A, Arranz Becker O, Spottke A, Dengler R, Schneider F, Kloss M, Eggert K, Oertel WH, Dillmann U, Herting B, Classen J, Dodel R. Frequency and treatment of depressive symptoms in a Parkinson's disease registry. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2008;14(8):626-632
- Becker H, Müller-Vahl H. Nonrecognized subarachnoid hemorrhage in contrast-enhanced CT. *Clin Neuroradiol* 2008;18(4):244-248
- de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, Mills K, Mitsumoto H, Nodera H, Shefner J, Swash M. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin. Neurophysiol.* 2008;119(3):497-503
- Dengler R. Neue Überlegungen zur klinisch-neurophysiologischen Diagnostik der ALS : Die „Awaji-Kriterien“. *Klin. Neurophysiol.* 2008;39(3):164-168
- Eggert K, Schrader C, Hahn M, Stamelou M, Rüssmann A, Dengler R, Oertel W, Odin P. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced parkinson disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. *Clin. Neuropharmacol.* 2008;31(3):151-166
- Forssmann U, Stoetzer C, Stephan M, Kruschinski C, Skripuletz T, Schade J, Schmiedl A, Pabst R, Wagner L, Hoffmann T, Kehlen A, Escher SE, Forssmann WG, Elsner J, von Hörsten S. Inhibition of CD26/dipeptidyl peptidase IV enhances CCL11/eotaxin-mediated recruitment of eosinophils in vivo. *J. Immunol.* 2008;181(2):1120-1127
- Galashan D, Wittfoth M, Fehr T, Herrmann M. Two Simon tasks with different sources of conflict: An ERP study of motion- and location-based compatibility effects. *Biol. Psychol.* 2008;78(3):246-252
- Grosskreutz J, Peschel T, Unrath A, Dengler R, Ludolph AC, Kassubek J. Whole brain-based computerized neuroimaging in ALS and other motor neuron disorders. *Amyotroph Lateral Scler.* 2008;9(4):238-248
- Haeseler G, Foadi N, Wiegand E, Ahrens J, Krampfl K, Dengler R, Leuwer M. Endotoxin reduces availability of voltage-gated human skeletal muscle sodium channels at depolarized membrane potentials. *Crit. Care Med.* 2008;36(4):1239-1247
- Haeseler G, Karst M, Foadi N, Gudehus S, Roeder A, Hecker H, Dengler R, Leuwer M. High-affinity blockade of voltage-operated skeletal muscle and neuronal sodium channels by halogenated propofol analogues. *Br. J. Pharmacol.* 2008;155(2):265-275
- Hoffmann K, Lindner M, Gröticke I, Stangel M, Löscher W. Epileptic seizures and hippocampal damage after cuprizone-induced demyelination in C57BL/6 mice. *Exp. Neurol.* 2008;210(2):308-321
- Jahn K, Schlesinger F, Jin LJ, Dengler R, Bülfer J, Krampfl K. Molecular mechanisms of interaction

- between the neuroprotective substance riluzole and GABA(A)-receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.* 2008;378(1):53-63
- Kamm C, Fischer H, Garavaglia B, Kullmann S, Sharma M, Schrader C, Grundmann K, Klein C, Borggrafe I, Lobsien E, Kupsch A, Nardocci N, Gasser T. Susceptibility to DYT1 dystonia in European patients is modified by the D216H polymorphism. *Neurology* 2008;70(23):2261-2262
- Khaladj N, Teebken OE, Hagl C, Wilhelmi MH, Tschan C, Weissenborn K, Lichtinghagen R, Hoy L, Haverich A, Pichlmaier M. The Role of Cerebrospinal Fluid S100 and Lactate to Predict Clinically Evident Spinal Cord Ischaemia in Thoraco-abdominal Aortic Surgery. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 2008;36(1):11-19
- Koehler NK, Roebbert M, Dehghani K, Ballmaier M, Claus P, von Hörsten S, Shing M, Odin P, Strehlau J, Heidenreich F. Up-regulation of platelet-derived growth factor by peripheral-blood leukocytes during experimental allergic encephalomyelitis. *J.Neurosci.Res.* 2008;86(2):392-402
- Kollewe K, Dengler R, Petri S. Amyotrophe Lateralsklerose : aktuelle klinische Studien und ihr pathogenetischer Hintergrund. *Nervenarzt* 2008;79(6):653-661
- Kollewe K, Mauss U, Krampfl K, Petri S, Dengler R, Mohammadi B. ALSFRS-R score and its ratio: A useful predictor for ALS-progression. *J.Neurol.Sci.* 2008;275(1-2):69-73
- Koutsoudaki PN, Skripuletz T, Gudi V, Moharreggh-Khiabani D, Hildebrandt H, Trebst C, Stangel M. Demyelination of the hippocampus is prominent in the cuprizone model. *Neurosci.Lett.* 2009;451(1):83-88
- Kruschinski C, Skripuletz T, Bedoui S, Raber K, Straub RH, Hoffmann T, Grote K, Jacobs R, Stephan M, Pabst R, von Hörsten S. Postnatal life events affect the severity of asthmatic airway inflammation in the adult rat. *J.Immunol.* 2008;180(6):3919-3925
- Leinweber B, Möller JC, Scherag A, Reuner U, Günther P, Lang CJ, Schmidt HH, Schrader C, Bandmann O, Czlonkowska A, Oertel WH, Hefter H. Evaluation of the Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS) in German patients with treated Wilson's disease. *Mov.Disord.* 2008;23(1):54-62
- Lindner M, Heine S, Haastert K, Garde N, Fokuhl J, Linsmeier F, Grothe C, Baumgärtner W, Stangel M. Sequential myelin protein expression during remyelination reveals fast and efficient repair after central nervous system demyelination. *Neuropathol.Appl.Neurobiol.* 2008;34(1):105-114
- Lindner M, Trebst C, Heine S, Skripuletz T, Koutsoudaki PN, Stangel M. The chemokine receptor CXCR2 is differentially regulated on glial cells in vivo but is not required for successful remyelination after cuprizone-induced demyelination. *Glia* 2008;56(10):1104-13.(10):1104-1113
- Melzer N, Meuth SG, Torres-Salazar D, Bittner S, Zozulya AL, Weidenfeller C, Kotsiari A, Stangel M, Fahlke C, Wiendl H. A beta-lactam antibiotic dampens excitotoxic inflammatory CNS damage in a mouse model of multiple sclerosis. *PLoS ONE* 2008;3(9):e3149
- Möbes J, Joppich G, Stiebritz F, Dengler R, Schröder C. Emotional speech in Parkinson's disease. *Mov.Disord.* 2008;23(6):824-829
- Mohammadi B, Schedel I, Graf K, Teiwes A, Hecker H, Haameijer B, Scheinichen D, Piepenbrock S, Dengler R, Bufler J. Role of endotoxin in the pathogenesis of critical illness polyneuropathy. *J.Neurol.* 2008;255(2):265-272

- Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Holtenberg NK, AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N.Engl.J.Med.* 2008;358(23):2433-2446
- Petri S, Dengler R. Zell- und Genterapie bei der Amyotrophen Lateralsklerose. *Management of Neuromuscular diseases* 2008;13(36):1-12
- Petri S, Krampfl K, Kuhlemann K, Dengler R, Grothe C. Preserved expression of fibroblast growth factor (FGF)-2 and FGF receptor 1 in brain and spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Histochem.Cell Biol.* 2008;10.1007/s00418-008-0549-x
- Sarlette A, Krampfl K, Grothe C, Neuhoff N, Dengler R, Petri S. Nuclear erythroid 2-related factor 2-antioxidative response element signaling pathway in motor cortex and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.* 2008;67(11):1055-1062
- Schmalbach S, Petri S, Götz F, Dengler R, Krampfl K. Anterior cysts of the spine : A difficult differential diagnosis to amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.* 2008;255(11):1662-1669
- Schrader C, Alwan G, Weissenborn K. Pseudocholeostethosis can be the first clinical manifestation of anti-Hu-neuropathy associated with squamous cell carcinoma. *Mov.Disord.* 2008;23(15):2257-2259
- Schrader C, Peschel T, Däuper J, Rollnik JD, Dengler R, Kossev AR. Changes in processing of proprioceptive information in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Clin.Neuropsychiol.* 2008;119(5):1139-1146
- Schrader C, Peschel T, Kossev AR. Verarbeitung von propriozeptiver Information beim idiopathischen Parkinson-Syndrom und der Einfluss von Levodopa. *Klin Neuropsychiol* 2008;(3)194-200
- Schrader C, Siggelkow S, Rollnik JD, Kossev AR. Gestörte Propriozeption bei amyotropher Lateralsklerose: Eine Studie mit Muskelvibration und transkranieller Magnetstimulation. *Klin.Neuropsychiol.* 2008;39(4):262-266
- Skripuletz T, Lindner M, Kotsiari A, Garde N, Fokuhl J, Linsmeier F, Trebst C, Stangel M. Cortical Demyelination Is Prominent in the Murine Cuprizone Model and Is Strain-Dependent. *Am.J.Pathol.* 2008;172(4):1053-1061
- Sörös P, Böttcher J, Weissenborn K, Selberg O, Müller MJ. Malnutrition and hypermetabolism are not risk factors for the presence of hepatic encephalopathy: a cross-sectional study. *J.Gastroenterol. Hepatol.* 2008;23(4):606-610
- Stangel M. Neurologische Komplikationen des systemischen Lupus erythematodes. *MedReport* 2008;32:1-2
- Stangel M. Multiple Sklerose: Lohnt sich die Bestimmung von Autoantikörpern? *InFo Neurologie & Psychiatrie* 2008;10:55-56
- Torkildsen O, Brunborg LA, Thorsen F, Mork S, Stangel M, Myhr KM, Bo L. Effects of dietary intervention on MRI activity, de- and remyelination in the cuprizone model for demyelination. *Exp. Neurol.* 2009;215(1):160-166
- Tountopoulou A, Ahl B, Weissenborn K, Becker H, Goetz F. Intra-arterial thrombolysis using rt-PA in patients with acute stroke due to vessel occlusion of anterior and/or posterior cerebral circulation. *Neuroradiology* 2008;50(1):75-83
- Trebst C, König F, Ransohoff R, Brück W, Stangel M. CCR5 expression on macrophages/microglia is associated with early remyelination in multiple sclerosis lesions. *Mult.Scler.* 2008;14(6):728-733

Trebst C, Stangel M. Therapie der Multiplen Sklerose: Stellenwert monoklonaler Antikörper. *DNP* 2008;9(10):39-42

Weissenborn K. PHEs: one label, different goods?!. *J.Hepatol.* 2008;49(3):308-312

Wiesemann E, Deb M, Hemmer B, Radeke HH, Windhagen A. Early identification of interferon-beta responders by ex vivo testing in patients with multiple sclerosis. *Clin.Immunol.* 2008;128(3):306-313

Wiesemann E, Deb M, Trebst C, Hemmer B, Stangel M, Windhagen A. Effects of interferon- β on co-signaling molecules: upregulation of CD40, CD86 and PD-L2 on monocytes in relation to clinical response to interferon- β treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult.Scler.* 2008;14(2):166-176

Wittfoth M, Küstermann E, Fahle M, Herrmann M. The influence of response conflict on error processing: evidence from event-related fMRI. *Brain Res.* 2008;1194:118-129

Wittfoth M, Schardt DM, Fahle M, Herrmann M. How the brain resolves high conflict situations: Double conflict involvement of dorsolateral prefrontal cortex. *NeuroImage* 2009;44(3):1201-1209

Übersichtsarbeiten

Kollewe K, Andersen PM, Borasio GD, Hardiman O, Leigh PN, Pradat PF, Silani V, Tomik B, Dengler R. Klinische Leitlinien zur Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose : evidenzbasierte Übersicht mit Therapieempfehlungen der Arbeitsgruppe der EALSC und der EFNS. *Nervenheilkunde* 2008;27(4):302-316

Linker RA, Lee DH, Stangel M, Gold R. Fumarates for the treatment of multiple sclerosis: potential mechanisms of action and clinical studies. *Expert Rev.Neurother* 2008;8(11):1683-1690

Pul R, Stangel M. Using immunoglobulins in muscular disease treatment. *Expert Opin.Biol.Ther.* 2008;8(8):1143-1150

Stangel M. New advances in the treatment of neurological diseases using high dose intravenous immunoglobulins. *Ther Adv Neurol Dis* 2008;1(2):115-124

Stangel M. Neuroprotection and neuroregeneration in multiple sclerosis. *J.Neurol.* 2008;255(Suppl. 6):77-81

Stangel M, Moharreggh-Khiabani D, Linker RA, Gold R. Fumarat in der Behandlung der Multiplen Sklerose: mögliche Wirkmechanismen und Studien. *Nervenarzt* 2008;79(2):212-217

Buchbeiträge, Monografien

Jahrbuch der neuromuskulären Erkrankungen 2007. München:Arcis Verl., 2008.

Beutner D, Buchta M, Hanusch B, Höper D, Preuss S, Schrader C, Sönnichsen A. Neubildungen (C00-D48). In: Buchta M, Höper DW, Sönnichsen A. [Hrsg.]: Das Hammerexamen : Repetitorium für den 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. 2. Aufl. München u.a.: Elsevier, Urban & Fischer, 2008. S.221-314

Blei AT, Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy. In: Biller J. [Hrsg.]: The interface of neurology and internal medicine. -Philadelphia, Pa. u.a.: Kluwer [u.a.], 2008. -S.281-289

Müller-Vahl H. Neues über Wurzelläsionen. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie. [Hrsg.]: Fortbildungsakademie der 81. Deutschen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Hamburg, 10. - 13. September 2008. -Stuttgart: Thieme, 2008. S.363-365 (Aktuelle Neurologie; Sonderbd.)

Schrader C. GK2 Neurologie. In: Liehaber G. [Hrsg.]: Mediscript 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung CD-ROM, Hammerexamen 10/06-4/08, inkl. GK2 (3/01-8/05) und GK3 (3/01 - 8/06).-München u.a.: Urban & Fischer, 2008.-(Mediscript)

Schrader C. GK2 Neurologie. In: Liehaber G. [Hrsg.]: Mediscript 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 10/2007 : Die Original-IMPP-Prüfungsfragen für Hammerexamen.-München u.a.: Urban & Fischer, 2008.

Schrader C. Neurologische Störungen. In: Buchta M, Höper DW, Sönnichsen A. [Hrsg.]: Das Hammerexamen : Repetitorium für den 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.-2. Aufl.-München u.a.: Elsevier, Urban & Fischer, 2008.-S.118-136

Schrader C. Krankheiten des Nervensystems (G00-G99). In: Buchta M, Höper DW, Sönnichsen A. [Hrsg.]: Das Hammerexamen : Repetitorium für den 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.-2. Aufl.-München u.a.: Elsevier, Urban & Fischer, 2008.-S.445-516

Schrader C, Sönnichsen A. Krankheiten des Kreislaufsystems (I00-I99). In: Buchta M, Höper DW, Sönnichsen A. [Hrsg.]: Das Hammerexamen : Repetitorium für den 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.-2. Aufl.-München u.a.: Elsevier, Urban & Fischer, 2008.-S.579-644

Stangel M. Neurologische Komplikationen des systemischen Lupus erythematodes (SLE). In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie. [Hrsg.]: Fortbildungsakademie der 81. Deutschen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Hamburg, 10. - 13. September 2008.-Stuttgart: Thieme, 2008.-S.344-347-(Aktuelle Neurologie; Sonderbd.)

Stangel M, Gold R. Immunglobulintherapie versus Plasmapherese bei neurologischen Erkrankungen. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie.

[Hrsg.]: Fortbildungsakademie der 81. Deutschen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Hamburg, 10. - 13. September 2008.-Stuttgart: Thieme, 2008.-S.811-814-(Aktuelle Neurologie; Sonderbd.)

Abstracts

2008 wurden 25 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Trebst, Corinna (PD Dr. med.): Chemokinrezeptoren auf mononukleären Zellen – Charakterisierung während der De- und Remyelinisierung von Läsionen bei Patienten mit Multipler Sklerose.

Windhagen, Anja (Prof. Dr.): Außerplanmäßige Professur.

Promotionen

Schlesinger, Friedrich (Dr. med.): Pharmacokinetic properties. of selective and non-selective AMPA-receptor antagonists and their role in neuroprotection.

Milan, Arsic (Dr.med.): Electrophysiology of emotional prosody perception and production.

Stipendien

Worthmann, Hans (Dr.): Felgenhauer-Stipendium der Deutschen Gesellschaft f. Neurologie.

Wissenschaftspreise

Worthmann, Hans (Dr.): Mordechai Young Investigator Award, International Stroke Conference.

Goldbecker, Annemarie: Travel Award der International Society for Neurochemistry.

Heeren, Meike: Travel Award der International Society for Neurochemistry.

Schlesinger, Friedrich (Dr. med.): Gerhard-Do-magk-Preis der Tierärztlichen Hochschule Han-

nover „Pharmacokinetic properties of selective and non-selective AMPA-receptor antagonists and their role in neuroprotection“.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Dengler, Reinhard (Prof. Dr. med.): Mitherausgeber und Schriftleiter von „Klinische Neurophysiologie“, Thieme Verlag, Stuttgart; Mitglied des Beirates von „Aktuelle Neurologie“; Thieme Verlag, Stuttgart; Associate Editor von „Amyotrophic Lateral Sclerosis“, Informa Health Care, Stockholm; Mitglied des „Editorial Boards“ von Muscle and Nerve“, Wiley, Hoboken, NJ, USA; Mitglied des Executive Committee der International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN); Mitglied des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGN); Ausländisches Mitglied der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften; Mitglied des Aufsichtsrates des Universitätsklinikums Halle.

Stangel, Martin (Prof. Dr. med.): Ärztlicher Beirat Bundesverband der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG); Gutachter für verschiedene Journale (Brain Res, Brit J Nutr, J Neuroimmunol, J Neurosci Res, Neurosci Lett) und Gesellschaften (DAAD, Wellcome Trust).

Dressler, Dirk (Prof. Dr. med.): Membership: International Movement Disorder Society United States Dystonia Study Group Deutsche Parkinson Gesellschaft Arbeitskreis Botulinum Toxin Therapie (Founder); Medical Advisory Boards: We Move Inc., New York, USA National Spasmodic Torticollis Association, Los Angeles, USA, USA Associacao Brasileira de Portadores de Distonias, Sao Paulo, Brazil Fundacion Dystonia, Santiago, Chile Deutsche Dystonie Gesellschaft e.V., Hamburg, Germany Bundesverband Torticollis, Hamm, Germany European Network for Occupational Therapists working with Parkinson's Disease (ENOT-

PD), Brussels, Belgium Elsevier Excerpta Medica; Reviewer: Movement Disorder Journal Annals of Neurology Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry Journal of Neurology European Neurology Neurologie und Rehabilitation Neurology India Expert Reviews of Neurotherapeutics Expert Opinion on Pharmacotherapy Journal of Rheumatology Anaesthesia and Analgesia Journal Cutaneous Medicine and Surgery Head and Face Medicine Proteomics Journal Medical Case Reports Fundamental and Clinical Pharmacology UK Medical Research Council Singapore Medical Council; Editorial Boards: European Neurology Journal of Neural Transmission European Journal of Neurology Neurologie und Rehabilitation Journal of Medical Case Reports Journal of Pediatric Neurology Supplement Editor for Movement Disorders Journal, European Journal of Neurology (multiple), Neurotoxicology Research; Other Activities: Co-Director, We Move Inc, New York, USA Co-Founder, Centro Estudios de Transtornos del Movimiento (CETRAM), Santiago, Chile.

Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

■ **Direktor: Prof. Dr. Dr. Hinderk M. Emrich** (bis 31.09.2008)

■ **Direktor: Prof. Dr. Stefan Bleich** (ab 01.10.2008)

Tel.: 0511 / 532-6572 • E-Mail: Bleich.Stefan@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover.de/psychiatrie.html>

Forschungsprofil

Forschungsprofil der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

Die MHH-Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie zeichnet sich durch ein breites Spektrum der wissenschaftlichen Arbeit aus. Hierzu zählen insbesondere die Forschungsschwerpunkte Neurobiologie, Neurokognition, philosophische Psychologie, Versorgungsforschung, Suchtforschung und Sexualmedizin. Es wird dabei ein integratives Konzept klinischer Forschung einerseits und die Förderung von Projekten der Grundlagenforschung im Rahmen des Zentrums für Systemische Neurowissenschaften Hannover (ZSN) verfolgt. Hervorzuheben sind Erfolge in der Erforschung der neurobiologischen Mechanismen des Substanzverlangens („Craving“) und der Körper-Schema-Störungen bei Essstörungen (Schwerpunktforschung im Bereich der Epigenetik). Ferner die Erforschung der Rolle der Cannabinoid-Rezeptoren für seelische Erkrankungen und Arbeiten zur Bedeutung der Emotions/Kognitions-Kopplung bei affektiven Störungen, auf dem Gebiet der Synästhesieforschung und der ambulanten Versorgung von Opiatabhängigen sowie in der Psychotherapie- und Traumafolgeforschung. Zahlreiche Forschungsarbeiten mit nationaler und internationaler Drittmittelförderung wurden in den vergangenen Jahren durch Forschungspreise ausgezeichnet.

Besondere Schwerpunkte der Klinik sind:

- Depressionen
- Burn-Out-Syndrome
- Bipolare Erkrankungen
- Abhängigkeitserkrankungen von
- Alkohol, Medikamenten und Drogen
- Traumafolgeerkrankungen
- Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)
- Medienabhängigkeit (insb. Computerspielsucht)
- Angststörungen
- Psychotische Erkrankungen
- Interkulturelle Psychiatrie
- Versorgungsforschung
- Essstörungen
- Neuroepigenetik

Forschungsprojekte

Schizophrenie und audiovisuelle Integration beim Sprachverstehen.

In unserer natürlichen Umgebung werden wir ständig mit einer Fülle an Umweltreizen konfrontiert. Diese finden ihren Ursprung und repräsentieren zugleich distale Ereignisse, deren Wahrnehmung meistens mit evolutionären Vorteilen verbunden ist. Viele dieser Ereignisse sprechen mehrere Sinnesmodalitäten gleichzeitig an. Somit ist die multimodale Information einerseits redundant, andererseits komplementär. Die Nutzung beider Eigenschaften erlaubt uns sowohl viel schneller auf bestimmte Umwelteinflüsse zu reagieren, als auch diese trotz vielfältiger Störungen zu detektieren. Ferner können wir durch die gleichzeitige Nutzung mehrerer Sinneskanäle mögliche Ambiguitäten der uns erreichenden Information auflösen. All diese Prozesse, die äußerst schnell und meistens automatisch unbewusst verlaufen, sind nur deswegen möglich, weil unser Nervensystem die Fülle der räumlich und zeitlich kodierten multimodalen Information zu konsistenter Wahrnehmung integriert.

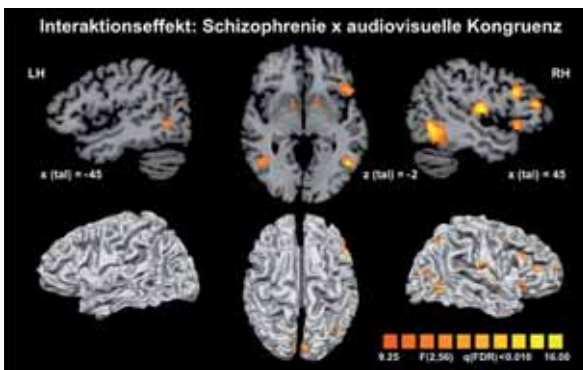


Abb. 1: Die Abbildung zeigt identifizierte Hirncluster, die auf Differenzen in der Verarbeitung audiovisuell dargebotener Sprache bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden hindeuten. Im oberen Bereich sind jeweils zwei sagittale und eine horizontale Hirnschicht abgebildet. Im unteren Bereich der Abbildung sind die identifizierten Cluster auf die Oberflächenrekonstruktion des Großhirnes projiziert. LH, linke Hemisphäre; RH, rechte Hemisphäre; x(tal), Talairachkoordinate x; z(tal), Talairachkoordinate z; q(FDR), Signifikanzniveau korrigiert für multiple Vergleiche.

Die Wahrnehmung der Sprache, die eine Schlüsselrolle in der sozialen Interaktion des Menschen spielt, ist nicht ausschließlich als unimodaler auditorischer Vorgang zu verstehen. In einer gewöhnlichen Konversationsituation nehmen wir wahr und nutzen zugleich auch die visuelle Information. Über den Gesichtssinn erreicht den Hörer sowohl die mimische Information als auch die Darstellung der artikulatorischen Lippenbewegung des Sprechers, die mit Phonemproduktion assoziiert ist. Und obwohl für die Wahrnehmung der Sprache die akustische Information von primärer Bedeutung ist, wird in gestörten Situationen (z.B. Cocktail-Party) vermehrt auf die visuelle Modalität als redundanten Informationsträger zurückgegriffen. So wird das Verstehen der Sprache in verrauschter Umgebung durch die Verarbeitung der Lippenbewegung wesentlich erleichtert. Die Verwendung künstlich erzeugter audiovisuell inkongruenter Sprachstimuli (die auditorische Information passt nicht zu visueller, wie bei einem schlecht synchronisierten Spielfilm) kann zu ganz neuen Sprachperzepten führen, die als Hybrid aus der Fusion beider unimodaler Sinneskanäle entstehen. Das am meisten bekannte Beispiel solcher Hybridwahrnehmung ist der 1976 im Nature-Magazin beschriebene McGurk-Effekt. Dieser entsteht während der Präsentation von Videosequenzen in denen eine Person die Silben /ga-ga/ ausspricht,

die Tonspur jedoch lässt die Probanden die Silben /ba-ba/ hören. Etwa 95 Prozent der erwachsenen Europäer geben an, die Silben /da-da/ wahrgenommen zu haben. So zeigt dieser Effekt auf eine eindrucksvolle Weise die Bedeutung der audiovisuellen Integration für die Wahrnehmung der Sprache.

Patienten mit Schizophrenie zeigen eine Fülle an Interaktions- und Kommunikationsproblemen in sozialen Situationen. Diese resultieren oft aus den kognitiven Störungen, die sich psychologisch mit Störungen der Informationsverarbeitung erklären lassen. Zentrale Bedeutung spielen offenbar kognitive Basisstörungen, wie die Schwäche der selektiven Wahrnehmung bzw. der Filterfunktion für irrelevante Informationen. Auch die Störungen in zentraler Kontrolle des sensorischen Inputs (s. g. Top-Down-Prozessierung) scheinen eine beachtliche Rolle für die Kernsymptome der Schizophrenie zu spielen. Alles Aspekte, die unentbehrlich für die erfolgreiche audiovisuelle Sprachwahrnehmung sind. Es existiert bereits eine gute Datenevidenz für Störungen der Sprachverarbeitung bei Patienten mit Schizophrenie. Es ist jedoch sehr wenig über die Prozesse der bimodalen Integration und ihre neuronalen Grundlagen bekannt. Aus Verhaltensstudien, die Patienten mit Schizophrenie und Kontrollprobanden verglichen ist bekannt, dass Erkrankte wesentlich schwächer für audiovisuelle Fusionen der Sprachreize suszeptibel sind als Gesunde. Dies deutet auf ein spezifisches Defizit in der multimodalen Sprachwahrnehmung bei Schizophrenie hin.

Ziel unseres Forschungsvorhabens war die Untersuchung neuronaler Korrelate, die dem Defizit der audiovisuellen Integration der Sprache bei Schizophrenie zu Grunde liegen. Das besondere an unserem experimentellen Design ist die Fokussierung auf bimodale Sprachverarbeitung. Zu diesem Zweck haben wir 15 Patienten und eine entsprechende, parallelisierte Kontrollstichprobe mittels funktioneller Kernspintomographie untersucht. Zum Einsatz kam ein langsames ereigniskorreliertes Design. Die Versuchspersonen haben während der Messungen kurze Videosequenzen gesehen. Diese zeigten eine Sprecherin, die deutsche Substantive einer bestimmten Häufigkeit vokalisierte. Die Stimuli unterschieden sich in ihrer audiovisuellen Kongruenz. Die varianzanalytische Auswertung der Daten in einem zweifaktoriellen Design ergab starke Effekte für den Hauptfaktor audiovisuelle Kongruenz. Das Hauptergebnis der Studie betrifft jedoch die Berechnung der Interaktion aus der audiovisuellen Kongruenz und der Erkrankung. Abbildung 1 zeigt identifizierte Hirnareale, die in ihrem Aktivierungsmuster Differenzen zwischen Patienten mit Schizophrenie und entsprechenden gesunden Kontrollen zeigen. Somit konnten wir Ergebnisse früherer Verhaltensstudien zur audiovisuellen Integration bei Schizophrenie um neue Erkenntnisse zur involvierten neuronalen Mechanismen erweitern. Die gefundenen robusten Aktivierungsmuster suggerieren Abnormalitäten in rechtshemisphärisch gelegenen inferioren und medialen frontalen Hirnregionen und lassen sich wahrscheinlich auf die Störungen im sprachrelevanten Spiegelneuronensystem des pars opercularis zurückführen.

■ Projektleitung: Szycik, Georg Rafael (Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Münte, Thomas F., Neuropsych. Uni. Magdeburg; Dillo, W (MHH), Mohammadi, B., Neuropsych. Uni. Magdeburg; Samii, A., Intern. Neuroscience Inst., Emrich, H.M. (MHH); Dietrich, D.E. (MHH); Förderung: Förderinstitute

Weitere Forschungsprojekte

Untersuchung der heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger

■ Projektleitung: Dr. med. Markus Zedler; Kooperationspartner: Passie, Thorsten (Dr. med.); Emrich, Hinderk M. (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Förderung: Zuschuß Landeshauptstadt Hannover

PERFlexS AMG (III) Multicenter Studie zur Verträglichkeit, Arzneimittelsicherheit und Effizienz von Paliperidon ER bei Patienten mit Schizophrenie - Studienzentrum Hannover

■ Projektleitung: Zedler, Markus (Dr. med.); Kooperationspartner: Lampen-Imkamp, Stefanie (Dr. med.); Förderung: Janssen Cilag, Neuss

Morphologische Untersuchung des Gehirns bei Synästhesie mittels Diffusion Tensor Imaging

■ Projektleitung: Zedler, Markus (Dr. med.); Kooperationspartner: Rehme, Julia S. (Dr.), University of Edinburgh; Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Förderung: Landesmittel

Qualitative Untersuchung der Persönlichkeitsmerkmale von Synästhetikern

■ Projektleitung: Zedler, Markus (Dr. med.); Kooperationspartner: Kaluza, Martin, FU Berlin; Emrich, Hinderk M. (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Förderung: Landesmittel

Untersuchung über die Wertigkeit von Haaranalysen in der Diagnostik des Cannabiskonsums

■ Projektleitung: Zedler, Markus (Dr. med.); Kooperationspartner: Teske, Jörg (Dr.), Institut für Rechtsmedizin MHH; Tröger, Hans-Dieter (Prof. Dr.), Institut für Rechtsmedizin MHH; Förderung: Landesmittel

Untersuchung der Nachweisbarkeit von Cannabis im Serum bei forensischen Fragestellungen

■ Projektleitung: Zedler, Markus (Dr. med.); Kooperationspartner: Teske, Jörg (Dr.), Institut für Rechtsmedizin MHH; Tröger Hans-Dieter, (Prof. Dr.), Institut für Rechtsmedizin MHH; Förderung: Landesmittel

Synästhesie: Bedeutung von Emotionen im hyperkonnektiven Gehirn

■ Projektleitung: Zedler, Markus (Dr. med.); Kooperationspartner: Neufeld, Christine (MHH); Dillo, Wolfgang (Dr. med.); Emrich, Hinderk M. (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Altenmüller, Eckart O. (Prof. Dr. med.), HfMT Hannover; Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Förderung: Landesmittel

Untersuchung der Häufigkeit und speziellen Neurobiologie von Synästhesie bei Musikern

■ Projektleitung: Zedler, Markus (Dr. med.); Kooperationspartner: Neufeld, Christine (MHH); Dillo, Wolfgang (Dr. med.); Emrich, Hinderk M. (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Altenmüller, Eckart O. (Prof. Dr. med.), HfMT Hannover; Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Förderung: Landesmittel

Synästhesie: Bedeutung der intermodalen Integration für Wahrnehmung und Gedächtnisfunktionen

■ Projektleitung: Zedler, Markus (Dr. med.); Kooperationspartner: Neufeld, Christine (MHH); Sinke, Christof, (MHH); Dillo, Wolfgang (Dr. med.); Emrich, Hinderk M. (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Altenmüller, Eckart O. (Prof. Dr. med.), HfMT Hannover; Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Förderung: Landesmittel

Synästhesie: Bedeutung der intermodalen Integration für Wahrnehmung und Gedächtnisfunktionen

■ Projektleitung: Zedler, Markus (Dr. med.); Kooperationspartner: Sinke, Christof (MHH); Dillo, Wolfgang (Dr. med.); Emrich, Hinderk M. (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Altenmüller, Eckart O. (Prof. Dr. med.), HfMT Hannover; Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Förderung: Landesmittel

Hochschulübergreifenden Projektinitiativen „ExplorAging“ und „InnovAging“ („Demografie-management in Klein- und Mittelunternehmen der Region: Innovationsplattform für alter(n)srelevantes Wissen“) der Leibniz Universität und anderer Universitäten Hannovers

■ Projektleitung: Dietrich, Detlef (Prof. Dr. med.); Kollmar, Claudia-Isabel (Dr. med.); Kooperationspartner: Emrich, Hinderk M. (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Förderung: EU, Europ. Fonds für regionale Entwicklung

Sozialpsychiatrisches Qualitätsmanagement

■ Projektleitung: Elgeti, Hermann (Dr. med.); Kooperationspartner: Landesfachbeirat Psychiatrie Niedersachsen; Förderung: Land Niedersachsen

Psychiatrieberichterstattung Region Hannover

■ Projektleitung: Elgeti, Hermann (Dr. med.); Kooperationspartner: ZiMt - MHH; Förderung: Region Hannover

Psychiatrieberichterstattung Vorarlberg

■ Projektleitung: Elgeti, Hermann (Dr. med.); Kooperationspartner: ZiMt - MHH; Förderung: Amt der Vorarlberger Landesregierung

Evaluation psychoedukativer Workshops für Angehörige schizophrener Erkrankter (2006-2008)

■ Projektleitung: Elgeti, Hermann (Dr. med.); Förderung: Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker e.V.

Validierungsstudie des Fragebogens IPA zur Autonomie und Teilhabe im täglichen Leben bei Menschen mit psychischer Erkrankung (2006-2008)

■ Projektleitung: Elgeti, Hermann (Dr. med.); Flotho, Wiebke

Effekte pharmakologisch induzierter Prolaktinveränderungen auf sexuelle Funktionen bei Frauen

■ Projektleitung: Tillmann, Krüger (PD Dr. med.); Förderung: Abteilungsmittel

Stimmungsaufhellende Effekte vestibulärer Stimulation

■ Projektleitung: Wollmer, Axel (Dr.med.); Tillmann, Krüger (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Quervain, Dominique de (Prof. Dr.), Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Schweiz; Straumann, D. (Prof. Dr.), Abteilung für Neurologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz; Förderung: Herrmann Klaus-Stiftung, Zürich, Schweiz

Bedeutung von Prolaktin für reproduktive Funktionen bei Frauen

■ Projektleitung: Egli, Marcel (Dr. med.); Lehnert, Brigitte (PD Dr.); Tillmann, Krüger (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Egli, Marcel (Dr. med.), Gruppe für Weltraumwissenschaften, ETH Zürich; Lehnert, Brigitte (PD Dr.), Abt. für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsspitals Zürich, Schweiz; Förderung: Herrmann Klaus-Stiftung, Zürich, Schweiz

The acute effects of intranasal oxytocin administration on sexual function in females

■ Projektleitung: Tillmann, Krüger (PD Dr. med.); Förderung: European Society for Sexual Medicine, Grant for Medical Research 2008

Clostridium botulinum Typ A Neurotoxinkomplex zur adjuvanten Behandlung von depressiven Störungen – Eine randomisierte, kontrollierte Pilotstudie

■ Projektleitung: Wollmer, Axel (Dr.med.); Tillmann, Krüger (PD Dr. med.); Förderung: Gottfried und Julia Bangerter-Rhyner-Stiftung, Basel, Schweiz

Diagnostik und Differentialdiagnostik von Depression und Somatisierungsstörungen bei Migranten

■ Projektleitung: Calliess, Iris-Tatjana (PD Dr. med.); Förderung: „Migration, Depression & Chronic Pain“ 2008 (principal investigator)

Migranten-Sprechstunde

■ Projektleitung: Calliess, Iris-Tatjana (PD Dr. med.)

Akzeptanz von Psychotherapie im Iran vs. Deutschland

■ Projektleitung: Ahmari, R. (MHH); Calliess; Iris-Tatjana (PD Dr. med.)

Gesundheitsverhalten/körperliche Aktivität bei Migranten: Mitarbeiter-Studie MHH

■ Projektleitung: Calliess, Iris-Tatjana (PD Dr. med.); Sieberer, Marcel (Dr.med.)

Diagnostik von seelischen Erkrankungen bei Migranten im akutstationären Setting

■ Projektleitung: Calliess, Iris-Tatjana (PD Dr. med.); Ünlü, A. (MHH)

Gutachten-Projekt: Auswertung von Asyl-Gutachten an der MHH

■ Projektleitung: Calliess, Iris-Tatjana (PD Dr. med.)

Evaluation tagesklinischer Behandlung im Verlauf

■ Projektleitung: Seidler, Klaus-Peter (Prof. Dr.); Garlipp, Petra (Prof. Dr. med.)

Therapieverlauf bipolar erkrankter Patienten in der Tagesklinik

■ Projektleitung: Garlipp, Petra (Prof. Dr. med.)

Bindungsstil und Emotionsregulation bei psychiatrischen Patienten

■ Projektleitung: Seidler, Klaus-Peter (Prof. Dr.)

Entwicklung eines Stundenbogens zur Patientenerfahrung in der Konzentrativen Bewegungstherapie

■ Projektleitung: Seidler, Klaus-Peter (Prof. Dr.)

Das Beschwerdeerleben tagesklinischer Patienten

■ Projektleitung: Seidler, Klaus-Peter (Prof. Dr.)

Telomere shortening in lymphocytes (T-cells/B-cells) and immune functions in affective disorders

■ Projektleitung: Dietrich, Detlef (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Karabatsiakos, Alexander (MHH); Rudolph, Karl-Lenard (Dr. med.), Uni Ulm; Rothermundt, M, Uni Münster; Emrich, Hinderk M. (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Förderung: MWK Niedersachsen, ZSN Hannover

Akutbehandlung bipolarer Störungen: Behandlungsleitlinien und Behandlungsrealität in 10 psychiatrischen Kliniken Norddeutschlands

■ Projektleitung: Dietrich, Detlef (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Heinz, Ute, Klinikum Wahrenndorff, Sehnde; Emrich, Hinderk M. (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Förderung: Industrie

Investigation of neural correlates of bottom-up and top-down processing with functional magnetic resonance tomography and event-related potentials. Exemplified by the binocular depth inversion-paradigm

■ Projektleitung: Dietrich, Detlef (Prof. Dr. med.); Danai Dima; Kooperationspartner: Dietrich, Detlef (Prof. Dr. med.); Dillo, Wolfgang (Dr. med.); Emrich, Hinderk M. (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Förderung: EU, Marie-Curie-Programm, ZSN Hannover

Langfristige Prognose psychischer Erkrankungen hinsichtlich Invalidität und Mortalität –Indikatorenmodelle zur Berechnung des Individualrisikos

■ Projektleitung: Dietrich, Detlef (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wedegärtner, Felix (Dr. med.); Sittaro N.A., e+s re-Versicherung; Lohse, R - e+s re -Versicherung; Geyer Siegfried (Prof. Dr.); Emrich, Hinderk M. (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Förderung: e+s re-Versicherung (Hannover Rück)

Neurophysiologische Verlaufparameter in der Behandlung chronisch an einer Schizophrenie erkrankter Patienten mit Neuroleptika der zweiten Generation

■ Projektleitung: Dietrich, Detlef (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Zhang, Yuanyuan (Dr.med.); Johannes, S., Reha-Klinik Bellikon, Schweiz; Emrich, Hinderk M. (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Förderung: Industrie

Neuropsychophysiology of myeline-dependent signal-transduction in schizophrenia

■ Projektleitung: Dietrich, Detlef (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Karoutzou, Georgia; Peschel, Thomas (Dr. med.); Emrich, Hinderk M. (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Lanfermann, Heinrich (Prof. Dr. med.), Neuroradiologie MHH; Rothermundt, M, Uni Münster; Förderung: Landesmittel

Einfluss von Diacetylmorphin (Heroin) und Methadon bei Drogenabhängigen auf ereigniskorrelierte Hirnpotentiale bei Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozessen

■ Projektleitung: Dietrich, Detlef (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Zedler, Marcus (Dr. med.); Hauser, Ute (Dr. med.); Edrich E.; Daute, N.; Emrich, Hinderk M. (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Förderung: Landesmittel

Neuropsychiatrische Aspekte der humanen Bornavirusinfektion

■ Projektleitung: Dietrich, Detlef (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Emrich, Hinderk M. (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Zhang, Yuanyuan (Dr. med.); Bode, L., Robert Koch-Institut, Berlin; Ludwig, H, FU Berlin; Förderung: Landesmittel

Elektrophysiologische Untersuchung zur Worterkennung und Aufmerksamkeit bei Patienten mit Anorexia nervosa

■ Projektleitung: Hauser Ute (Dr. med.); Kooperationspartner: Hanschmidt, A; Wilhelm A; Dietrich, Detlef (Prof. Dr. med.); Förderung: Landesmittel

Polymorphismen von Enzymen im C1-Stoffwechsel und deren Bedeutung für Epigentik und Genexpression bei alkoholkranken Patienten

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Lenz, B., Erlangen; Förderung: DFG

Untersuchung der Adipozytokine Adiponectin und Resistin in Zusammenhang mit Craving bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit

■ Projektleitung: Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Gröschl, Michael (Dr.rer.nat.), Erlangen; Förderung: DFG

Epigenetische und endokrinologische Veränderung bei Benzodiazepinabhängigkeit

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.); Heberlein, Annemarie (Dr. med.), Erlangen; Förderung: ELAN-Fonds

Risk factors for alcohol binge drinking in native adolescents and immigrants in Germany

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Donath, C., Erlangen; Gräbel, Elmar (Prof.Dr.med.), Erlangen; Förderung: ERAB (European Research Advisory Board)

Reportergen-Analysen in der Zellkultur von versch. Neuroendokrinen Parametern nach Inkubation mit Benzodiazepinen, Alkohol und Homocystein

■ Projektleitung: Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.); Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Lenz, B., Erlangen; Heberlein, Annemarie (Dr. med.), Erlangen; Förderung: Hausmittel

Zusammenhang zwischen HLA-Typen und Alkoholabhängigkeit

■ Projektleitung: Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.); Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Lenz, B., Erlangen

Veränderungen der promoter-spezifischen DNA-Methylierung des NGF-Gens unter Alkohol in vivo und in vitro

■ Projektleitung: Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.); Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Heberlein, Annemarie (Dr. med.), Erlangen; Förderung: Hausmittel

Endokrinologische Veränderungen während des Alkoholentzuges

■ Projektleitung: Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.); Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Heberlein, Annemarie (Dr. med.), Erlangen

BDNF-Polymorphismus bei Alkoholabhängigkeit

■ Projektleitung: Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.); Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Muschler, Marc; Heberlein, Annemarie (Dr. med.), Erlangen

Veränderungen der promoter-spezifischen DNA-Methylierung des Leptin-Gens unter Alkohol in vivo und in vitro

■ Projektleitung: Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.); Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Weinland, Cristian, Erlangen

Endokrinologische Veränderungen bei Patienten mit emotional-instabiler Persönlichkeitsstörung

■ Projektleitung: Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.); Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Svitek, J. (Dr.med.), Erlangen

Psychiatrische Begutachtung von Migranten. Retro- und prospektive Analyse der psychiatrischen Begutachtungen im asyl- und ausländerrechtlichen Hintergrund an der MHH

■ Projektleitung: Sieberer, Marcel (Dr. med.); Ziegenbein, Marc (PD Dr.med)

Auswirkungen von aerobem Ausdauertraining auf psychische Symptomatik, körperliche Leistungsfähigkeit, Körpererleben und Selbstbild bei Patienten mit Schizophrenie

■ Projektleitung: Sieberer, Marcel (Dr. med.)

Körperliches Aktivitätsniveau und Depressivität bei Menschen mit Migrationshintergrund

■ Projektleitung: Sieberer, Marcel (Dr. med.)

Untersuchung über den Einfluss immunologischer, neuromodulatorischer und virologischer Parameter auf Symptomatik, Gehirnmorphologie sowie kognitiven Funktionen bei Patienten/innen mit einer Zwangserkrankung

■ Projektleitung: Zhang,YuanYuan (Dr. med.); Dietrich, Detlef (Prof. Dr. med.)

Pilotstudie zur Evaluation eines stationären trauma-spezifischen Kriseninterventionsprogramms für PatientInnen in akut-psychiatrischer Behandlung

■ Projektleitung: Wilhelm-Göbbling, Claudia (Dr. med.); Kooperationspartner: Svenja Beßling; Claaßen, Bastian (Dr. med.); Unger, Agnieszka; Wojziak, Margit; Rodewald, Frauke (Dr. med.)

Pilotstudie zur Evaluation einer ambulanten Stabilisierungsgruppe für PatientInnen mit komplexen posttraumatischen Störungen

■ Projektleitung: Wilhelm-Göbbling, Claudia (Dr. med.); Rodewald, Frauke (Dr. med.)

Studie zur Effektivitätsprüfung der energetischen Psychotherapie in der Behandlung komplex-traumatisierter alkohol-abhängiger Frauen

■ Projektleitung: Wilhelm-Göbbling, Claudia (Dr. med.); Rodewald, Frauke (Dr. med.); Kooperationspartner: ST. Vitus Klinik Visbeck

Prävalenz dissoziativer Störungen bei allgemein-psychiatrischen PatientInnen

■ Projektleitung: Wilhelm-Göbbling, Claudia (Dr. med.); Rodewald, Frauke (Dr. med.); Kooperationspartner: Kreiskrankenhaus Norden

Development of the Severe Dissociation Inventory (Screening inventory for major dissociative disorders)

■ Projektleitung: Wilhelm-Göbbling, Claudia (Dr. med.); Rodewald, Frauke (Dr. med.); Kooperationspartner: Dell, P.F., Trauma Recovery Center, Norfolk

Klinisches Erscheinungsbild von Patienten mit dissoziativen Störungen und Antwortverhalten in einem halbstrukturierten klinischen Interview (SKID-D)

■ Projektleitung: Wilhelm-Göbbling, Claudia (Dr. med.); Rodewald, Frauke (Dr. med.); Kooperationspartner: Svenja Beßling; Claaßen, Bastian (Dr. med.); Unger, Agnieszka; Wojziak, Margit; Rodewald, Frauke (Dr. med.)

Vergleichende fMRI-Untersuchung zur Darstellung neurophysiologischer Korrelate von Empathiefähigkeit bei gegenüber virtueller Gewalt sensiblen und desensibilisierten Probanden

■ Projektleitung: te Wildt, Bert (Dr.med.); Förderung: Volkswagen-Stiftung; Draeger-Stiftung; TUI-Stiftung

B4Z-MC-LYDO(a) – Maintenance of response after open-label treatment with Atomoxetine Hydrochloride in adult outpatients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): a placebo-controlled, randomized withdrawal study

■ Projektleitung: Roy, Mandy (Dr. med.); Ohlmeier, Martin (PD Dr. med.); Dillo, W. (Dr.med); Kooperationspartner: Prox-Vagedes (Dr.med.); Chodzinski, C.; Förderung: Lilly

Emotionserkennung bei Erwachsenen mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) – eine Pilotstudie

■ Projektleitung: Roy, Mandy (Dr. med.); Ohlmeier, Martin (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Dillo, W. (Dr.med); Prox-Vagedes (Dr.med.)

Pilotstudie zur Komorbidität eines Asperger-Syndroms und einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter

■ Projektleitung: Roy, Mandy (Dr. med.); Ohlmeier, Martin (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Dillo, W. (Dr.med); Prox-Vagedes (Dr.med.)

Auftreten von Depressionen und Alkoholkrankungen sowie Lebensqualität und Partnerschaft beim Asperger-Syndrom im Erwachsenenalter

■ Projektleitung: Roy, Mandy (Dr. med.); Ohlmeier, Martin (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Dillo, W. (Dr.med); Prox-Vagedes (Dr.med.)

EASP study – European ADHD in substance use disorders prevalence study” – eine europaweite Studie zur Ermittlung der Prävalenz der ADHS bei Suchterkrankungen. Internationale Multicenterstudie (The International Collaboration on ADHD and Substance Abuse (ICASA)

■ Projektleitung: Roy, Mandy (Dr. med.); Ohlmeier, Martin (PD Dr. med.); Dillo, W. (Dr.med); Kooperationspartner: Prox-Vagedes (Dr.med.); Chodzinski, C.

Suchterkrankung und Traumatisierung bei erwachsenen ADHS-Patienten

■ Projektleitung: Ohlmeier, Martin (PD Dr. med.); Roy, Mandy (Dr. med.); Kooperationspartner: Goseberg, E.M.; Prox-Vagedes (Dr.med.)

Untersuchung des Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung in der funktionellen Kernspintomographie mit einem Aufmerksamkeitsparadigma

■ Projektleitung: Dillo, W. (Dr.med); Ohlmeier, Martin (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Roy, Mandy (Dr. med.); Prox-Vagedes (Dr.med.)

ADHS und Asperger bei Heroinsubstituierten

■ Projektleitung: Ohlmeier, Martin (PD Dr. med.); Roy, Mandy (Dr. med.); Kooperationspartner: Golowtschenko, N.; Bohrer, I.; Torsten, T.; Zedler, Markus (Dr. med.)

Strukturelle kernspintomographische Untersuchung des Gehirns mittels „Voxel-based Morphometry“, „Magnetisation Transfer Imaging“ und „Diffusion Tensor Imaging“ bei Patienten mit Gilles de la Tourette-Syndrom, Zwangsstörung und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten R. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Buddensiek, Nadine; Bents, S.; Glahn, Alexander; Peschel, T.; Ohlmeier, M.; Grosskreuz, J.; Förderung: Tourette Syndrome Association, Inc., USA

Untersuchung der Serotonin-Transporter-Bindung mittels [123I]ADAM SPECT bei Patienten mit Tourette-Syndrom und Zwangserkrankung vor und während der Behandlung mit dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer Escitalopram

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten R. (Prof. Dr.); Wenzel, Claudia; Kooperationspartner: Buddensiek, Nadine; Meine, C.; Buchert, R.; Donnerstag, F.; Berding, G.; Förderung: Lundbeck GmbH; Bayer Schering Pharma AG

Klinische, multizentrische Studie zur Erhebung der Lebensqualität und Krankheitskosten bei Patienten mit Tourette-Syndrom

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten R. (Prof. Dr.); Wenzel, Claudia; Kooperationspartner: Buddensiek, Nadine; Münchau, A.; Müller, N.; Balzer-Geldsetzer, M.; Platen, M.; Dodel, R.; Förderung: BMBF, Kompetenznetzwerk Parkinson-Syndrome, Tourette-Gesellschaft Deutschland e.V.

Häufigkeit tardiver Dyskinesien nach Neuroleptikabehandlung bei Patienten mit Tourette-Syndrom

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten R. (Prof. Dr.); Wenzel, Claudia; Kooperationspartner: Schaefer, D.; Förderung: Tourette-Gesellschaft Deutschland e.V.

Impact of placebo assignment in clinical trials of Tourette syndrome

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten R. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Goetz, C.G.; González, M.; Singer, H.; Scahill, L.; Leckman, J.; Hoekstra, P.; Mahone, M.; Cubo, E.; Förderung: Fundación Burgos por la Investigación de la Salud, Unidad de Investigación, Hospital General Yagüe,

A phase III double-blind, placebo-controlled, 12 week fixed dose trial with pramipexole (Mirapex®, Sifrol®, Mirapexin®) 0.125-0.5 mg/day per os to investigate the efficacy, safety, and tolerability in children and adolescents (ages 6-17 years inclusive) diagnosed with Tourette Disorder according to DSM IV criteria

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten R. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wenzel, Claudia; Bokemeyer, S.; Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Prospektive, randomisierte, doppelblinde, crossover Langzeitstudie zur klinischen Wirksamkeit der bilateralen pallidalen und thalamischen tiefen Hirnstimulation bei therapieresistentem Tourette-Syndrom

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten R. (Prof. Dr.); Wenzel, Claudia; Emrich, Hinderk M. (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Kooperationspartner: Krauss, J.K.; Schrader, C.; Dengler, R.; Capelle, H.H.; Nager, W.; Bolat, S.; Berding, G.; Münte, T.F.; Förderung: Landesmittel

Teilnahme am Tourette Syndrome International Database Consortium (TIC); aktuelles Teilprojekt: Coprophenomena in Tourette Syndrome.

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten R. (Prof. Dr.); Wenzel, Claudia; Kooperationspartner: Syndrome International Database Consortium: Freeman, R.; Zinner, S.; Fast, D.K.; Kano, Y.; Rothenberger, A.; Roessner, V.; Kerbeshian, J.; Burd, L.A.; Jankovic, J.; Janik, P.; Shady, G.; Robertson, M.M.; Stern, J.S.; Lang, A.E.; Budman, C.; Magor, A.; Bruun, R.; Berlin, C.

Häufigkeit der chronisch-motorischen Tic-Störung im Vergleich zum Tourette-Syndrom

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten R. (Prof. Dr.); Wenzel, Claudia

Häufigkeit tardiver Dyskinesien nach Neuroleptikabehandlung bei Patienten mit Tourette-Syndrom

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten R. (Prof. Dr.); Wenzel, Claudia

Formen psychiatrischer Milieus – Semiotische Studien zur Methodologie der Milieuforschung

■ Projektleitung: Debus, Stephan (PD Dr.rer.biol.hum.)

Klinische Studien zur Milieuforschung psychiatrischer Einrichtungen

■ Projektleitung: Debus, Stephan (PD Dr.rer.biol.hum.); Kooperationspartner: Floeth, Thomas (Dr. rer. soz.), Berlin; Pfefferer-Wolf, Johann (Prof. Dr.); Emrich, Hinderk M. (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Albert, Matthias; Könemann, Uwe

Atmosphären im Alltag – Über ihre Erzeugung und Wirkung.

■ Projektleitung: Debus, Stephan (PD Dr.rer.biol.hum); Kooperationspartner: Poser, Roland (Prof.Dr. phil.), TU-Berlin; Förderung: Friedrich-Wingert-Stiftung

Epigenetik bei Essstörungen im Programm der Bundesregierung zur Gesundheitsförderung des Menschen

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Frieling, Helge (Dr. med.); Förderung: BMBF

A stereospecific chemosensory model suited to analyze nicotine perception, „liking“ and sensory induced craving

■ Projektleitung: Thürauf, Norbert (PD Dr. med.); Hammen, Thilo (PD Dr. med.); Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Kornhuber, Johannes (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

The impact of methionine metabolism for the incidence and the clinical course of alcohol-dependency

■ Projektleitung: Linnebank, Michael (Dr. med.); Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Förderung: European Research Advisory Board (ERAB)

Quetiapine and the dopaminergic epigenetic control – a pilot study

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Frieling, Helge (Dr. med.); Förderung: Industrieförderung

Quetiapine and epigenetic influence on dopaminergic genes in-vitro

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrieförderung

Vergleich der Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile von Flupentixol und atypischen Neuroleptika

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Kropp, Stefan (Dr. med.); Frieling, Helge (Dr. med.); Förderung: Industrieförderung

Neuroinflammatorische Wirkungen von Alkohol auf den NO-Stoffwechsel

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof.Dr.med.); Förderung: Hausmittel

Der Einfluss des Apolipoprotein E-Genotyps und des Plasma-Homocysteinspiegels auf Hippokampusvolumina bei Patienten mit Anorexia und Bulimia nervosa vor und nach Therapie

■ Projektleitung: Wilhelm, Julia (Dr. med.); Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Förderung: Hausmittel

Originalpublikationen

- Auffarth I, Busse R, Dietrich D, Emrich H. Length of psychiatric inpatient stay: Comparison of mental health care outlining a case mix from a hospital in Germany and the United States of America. *German Journal of Psychiatry* 2008;11(2):40-44
- Bachmeier M, Debus S. Europa so nah - und doch so fern. *Soz Psychiatrie* 2008;32(2):30-32
- Bayer W, Köster M, Salize H, Höhl W, Machleidt W, Wiedl H, Buchkremer G, Längle G. Längerfristige Auswirkungen stationärer arbeits- und ergotherapeutischer Maßnahmen auf die berufliche Integration schizophrener Patienten. *Psychiat Prax* 2008;35(04):170-174
- Behrens K, Calliess IT. Migration und Kultur als Determinanten diagnostischer und therapeutischer Prozesse bei seelisch erkrankten Migranten: Eine systematische Differenzierung anhand einer qualitativen Inhaltsanalyse von Behandlungsverläufen. *PPmP Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie* 2008;58(3-4):162-168
- Behrens K, Machleidt W, Haltenhof H, Ziegenbein M, Calliess IT. Somatisierung und Kränkbarkeit bei Migranten im psychiatrisch-psychotherapeutischen Setting - Fakt oder Fiktion? *Nervenheilkunde* 2008;27(7):639-643
- Bernateck M, Becker M, Schwake C, Hoy L, Passie T, Parlesak A, Fischer MJ, Fink M, Karst M. Adjuvant auricular electroacupuncture and autogenic training in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Auricular acupuncture and autogenic training in rheumatoid arthritis. Forsch. Komplementmed* 2008;15(4):187-193
- Biermann T, Stilianakis N, Bleich S, Thürauf N, Kornhuber J, Reulbach U. The hypothesis of an impact of ozone on the occurrence of completed and attempted suicides. *Med.Hypotheses* 2009;72(3):338-341
- Blanke U, Te Wildt BT, Emrich HM. Rechtliche Betreuungen: eine umfassende Beratung der Betroffenen und ihrer Angehörigen fehlt. *Deutsches Ärzteblatt* 2008;105(40):2088-2091
- Blanke U, Te Wildt BT, Emrich HM. Rechtliche Betreuungen: eine umfassende Beratung der Betroffenen und ihrer Angehörigen fehlt. *Deutsches Ärzteblatt PP* 2008;(11)509-511
- Brüggemann BR, Elgeti H, Ziegenbein M. Patterns of drug prescription in a psychiatric outpatient care unit - The issue of polypharmacy. *German Journal of Psychiatry* 2008;11(1):1-6
- Brüggemann BR, Elgeti H, Ziegenbein M. Polypharmazie in einer psychiatrischen Institutsambulanz. *PPT* 2008;15(2):75-80
- Brüggemann BR, Garlipp Petra, Haltenhof H, Seidler KP. Sex-dependent differences in peronrelated and disease-related characteristics of patients from a psychiatric day hospital.. *German Journal of Psychiatry* 2008;11(2):56-63
- Calliess I, Ziegenbein M, Gosmann L, Schmauß M, Berger M, Machleidt W. Interkulturelle Kompetenz in der Facharztausbildung von Psychiatern in Deutschland: Ergebnisse einer Umfrage. *GMS Z Med Ausbild* 2008;25(3):92
- Cordes J, Sinha-Röder A, Kahl KG, Malevani J, Thuenker J, Lange-Asschenfeldt C, Hauner H, Age-link MW, Klimke A. Möglichkeiten des Gewichtsmagements in der Behandlung schizophrener Psychosen mit atypischen Antipsychotika. *Fortschr Neurol.Psychiatr.* 2008;76(12):703-714

- Debus S. Atmosphäre als konkreter Faktor in Zeichenprozessen. In: Krüger R. Deutsche Gesellschaft für Semiotik [Hrsg.] Das Konkrete als Zeichen. 12. Internationaler Kongress der Deutschen Gesellschaft für Semiotik 9.-12.10.2008 Berlin: Kadmos Kulturverl. 2008;27-28
- Dietrich DE, Bode L. Human Borna disease virus-infection and its therapy in affective disorders. *APMIS* 2008;116(124):61-65
- Donath C, Bleich S, Gräbel E. Gerontopsychiatrische Tageskliniken - Prädiktoren der Inanspruchnahme und Qualitätserwartungen aus Sicht pflegender Angehöriger von Demenzpatienten. *Psychiatr.Prax.* 2008;DOI: 10.1055/s-0028-1090044
- Driessen M, Schulte S, Luedecke C, Schaefer J, Sutmann F, Ohlmeier M, Kemper U, Koesters G, Chodzinski C, Schneider U, Broese T, Dette C, Havemann-Reinicke U, TRAUMAB-Study Group. Trauma and PTSD in patients with alcohol, drug, or dual dependence: a multi-center study. *Alcohol. Clin.Exp.Res.* 2008;32(3):481-488
- Elgeti H. Vorbeugung und Bewältigung gewaltförmiger Eskalationen in der Gemeindepsychiatrie. *Sozialpsychiatrische Informationen* 2008;38(3):20-23
- Elgeti H. Psychoedukative Wochenenden für Familien mit schizophren Erkrankten. *Psychosoziale Umschau* 2008;23(2):18-19
- Emrich HM. Neurobiologie der Freiheit als Herausforderung. *Psychopraxis* 2008;11(2):36-39
- Emrich HM. Töne von außen - Berührung von innen. *Niedersächsische Musiktage* 2008;22:24-26
- Emrich HM, Rodewald F. Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPS) und Dissoziative Identitätsstörung (DIS) - Variationen eines Themas oder abgrenzbare Störungsbilder. *Psychopraxis* 2008;11(4):20-25
- Frieling H, Albrecht H, Jedtberg S, Gozner A, Lenz B, Wilhelm J, Hillemacher T, de Zwaan M, Kornhuber J, Bleich S. Elevated cannabinoid 1 receptor mRNA is linked to eating disorder related behavior and attitudes in females with eating disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(4):620-624
- Frieling H, Bleich S, Otten J, Römer KD, Kornhuber J, de Zwaan M, Jacoby GE, Wilhelm J, Hillemacher T. Epigenetic downregulation of atrial natriuretic peptide but not vasopressin mRNA expression in females with eating disorders is related to impulsivity. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(11):2605-2609
- Frieling H, Gozner A, Römer KD, Wilhelm J, Hillemacher T, Kornhuber J, de Zwaan M, Jacoby GE, Bleich S. Alpha-synuclein mRNA levels correspond to beck depression inventory scores in females with eating disorders. *Neuropsychobiology* 2008;58(1):48-52
- Frieling H, Römer KD, Beyer S, Hillemacher T, Wilhelm J, Jacoby GE, de Zwaan M, Kornhuber J, Bleich S. Depressive symptoms may explain elevated plasma levels of homocysteine in females with eating disorders. *J.Psychiatr.Res.* 2008;42(1):83-86
- Garlipp Petra. Koro-A culture-bound phenomenon: Intercultural psychiatric implications.. *German Journal of Psychiatry* 2008;11(1):21-28
- Gerken U, Salman R, Krauth C, Machleidt W, Bisson S, Kimil A, Walter U. Von muttersprachlichen Präventionsberatern werden Migranten besser erreicht. *Public Health Forum* 2008;16(59):20.e1-20.e3
- Graap H, Bleich S, Herbst F, Scherzinger C, Trostmann Y, Wancata J, Zwaan M. The needs of carers: a comparison between eating disorders and schizophrenia. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.*

2008;43(10):800-807

Graap H, Bleich S, Herbst F, Trostmann Y, Wancata J, de Zwaan M. The needs of carers of patients with anorexia and bulimia nervosa. *Eur.Eat.Disord. Rev.* 2008;16(1):21-29

Gräbel E, Bleich S, Meyer-Wegener K, Schmid U, Kornhuber J, Prokosch HU. Das Internet als Informationsquelle für pflegende Angehörige eines Demenzpatienten. *Psychiatr.Prax.* 2008;DOI: 10.1055/s-2008-1067550

Greetfeld M, Einsiedel R, Kahl KG. Wer macht was im psychiatrischen Krankenhaus? Ein Vorschlag zur effizienten Aufgabenverteilung durch eine gestärkte psychiatrische Fachpflege. *Psychiatr. Prax.* 2008;35(8):406-407

Halpern JH, Sherwood AR, Passie T, Blackwell KC, Ruttenber AJ. Evidence of health and safety in American members of a religion who use a hallucinogenic sacrament. *Med. Sci. Monitor* 2008;14(8):SR15 SR22

Hauser U, Emrich HM. Ein forensisch relevanter affektiver Ausnahmezustand. *Psychopraxis* 2008;11(5):34-37

Heberlein A, Bleich S, Bayerlein K, Frieling H, Groschl M, Kornhuber J, Hillemacher T. NGF plasma levels increase due to alcohol intoxication and decrease during withdrawal. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33(7):999-1003

Heberlein A, Bleich S, Kornhuber J, Hillemacher T. Neuroendocrine pathways in benzodiazepine dependence: new targets for research and therapy. *Hum.Psychopharmacol.* 2008;23(3):171-181

Heberlein A, Bleich S, Kornhuber J, Hillemacher T. Pharmakologische Therapieoptionen zur Prävention des Alkoholrückfalls. *Fortschr Neurol.Psychiatr.* 2008;76(7):421-428

Hillemacher T, Bleich S. Zukünftige Herausforderungen in der Versorgung alkoholabhängiger Patienten. *Fortschr Neurol.Psychiatr.* 2008;76(2):67-68

Hillemacher T, Bleich S. Neurobiology and treatment in alcoholism: recent findings regarding Lesch's typology of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol.* 2008;43(3):341-346

Hillemacher T, Frieling H, Hartl T, Wilhelm J, Kornhuber J, Bleich S. Promoter specific methylation of the dopamine transporter gene is altered in alcohol dependence and associated with craving. *J.Psychiatr.Res.* 2009;43(4):388-392

Hillemacher T, Frieling H, Luber K, Yazici A, Muschler MA, Lenz B, Wilhelm J, Kornhuber J, Bleich S. Epigenetic regulation and gene expression of vasopressin and atrial natriuretic peptide in alcohol withdrawal. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(4):555-560

Hillemacher T, Frieling H, Moskau S, Muschler MA, Semmler A, Kornhuber J, Klockgether T, Bleich S, Linnebank M. Global DNA methylation is influenced by smoking behaviour. *Eur.Neuropsychopharmacol.* 2008;18(4):295-298

Hillemacher T, Weinland C, Heberlein A, Gröschl M, Schanze A, Frieling H, Wilhelm J, Kornhuber J, Bleich S. Increased levels of adiponectin and resistin in alcohol dependence-possible link to craving. *Drug Alcohol Depend.* 2009;99(1-3):333-337

Hillemacher T, Weinland C, Heberlein A, Wilhelm J, Bayerlein K, Kornhuber J, Frieling H, Bleich S. Treatment with clomethiazole is associated with lower rates of premature discharge during alcohol withdrawal. *Pharmacopsychiatry* 2008;41(4):134-137

Kahl KG. Das Ende der Unruhe? Neurologe und Psychiater 2008;(Sonderheft zum DGPPN-Kongress)21-23

- Kahl KG, Bens S, Ziegler K, Rudolf S, Kordon A, Dibbelt L, Schweiger U. Angiogenic factors in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(3):353-357
- Karoutzou G, Emrich HM, Dietrich DE. The myelin-pathogenesis puzzle in schizophrenia: a literature review. *Mol.Psychiatry* 2008;13(3):245-260
- Kordon A, Wahl K, Koch N, Zurowski B, Anlauf M, Vielhaber K, Kahl KG, Broocks A, Voderholzer U, Hohagen F. Quetiapine Addition to Serotonin Reuptake Inhibitors in Patients With Severe Obsessive-Compulsive Disorder: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *J.Clin. Psychopharmacol.* 2008;28(5):550-554
- Kornhuber J, Tripal P, Reichel M, Terfloth L, Bleich S, Wiltfang J, Gulbins E. Identification of new functional inhibitors of acid sphingomyelinase using a structure-property-activity relation model. *J.Med. Chem.* 2008;51(2):219-237
- Lenz B, Bleich S, Hillemacher T. Alkoholfolgeerkrankungen. *Psychiatr.Psychother.* up2date 2008;2(05):305-320
- Machleidt W. Zeitzeichen sozialer und interkultureller Psychiatrie. *Sozialpsychiatrie an der MHH - Rückblick und Ausblick. Sozialpsychiatrische Informationen* 2008;38(4):11-15
- Machleidt W. The foreign in the self - the self in a foreign country. *Dyn Psychiatr* 2008;41:42-58
- Machleidt W. Erich Wulff als Ethnopsychiater: Hommage zu seinem 80. Geburtstag. [2008];137-141
- Möller JC, Tackenberg B, Heinzel-Gutenbrunner M, Burmester R, Oertel WH, Bandmann O, Müller-Vahl KR. Immunophenotyping in Tourette syndrome – a pilot study. *Eur J Neurol* 2008;15(7):749-753
- Mueller A, Mueller U, Silbermann A, Reinecker H, Bleich S, Mitchell JE, de Zwaan M. A randomized, controlled trial of group cognitive-behavioral therapy for compulsive buying disorder: posttreatment and 6-month follow-up results. *J.Clin.Psychiatry* 2008;69(7):1131-1138
- Müller-Vahl KR. Cannabinoids and schizophrenia: where is the link? *Cannabinoids* 2008;3(4):11-15
- Müller-Vahl KR. Behandlung von Tics. *Tägliche Praxis* 2008;49:773-782
- Müller-Vahl KR. CME: Tic-Störungen - Diagnostik und Therapie des Tourette-Syndroms. *Neurologe und Psychiater* 2008;(1)26-31
- Müller-Vahl KR, Buddensiek N, Geomelas M, Emrich HM. The influence of different food and drink on tics in Tourette syndrome. *Acta Paediatr.* 2008;97(4):442-446
- Müller-Vahl KR, Emrich HM. Cannabis and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2008;8(7):1037-1048
- Müller-Vahl KR, Roessner V, Rothenberger A. Diagnostik und Therapie von Tic-Störungen und psychiatrischer Begleiterkrankungen. *Kinderärztl Prax* 2008;79(2)
- Ohlmeier MD, Peters K, Te Wildt BT, Zedler M, Ziegenbein M, Wiese B, Emrich HM, Schneider U. Comorbidity of Alcohol and Substance Dependence with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Alcohol Alcohol.* 2008;43(3):300-304
- Ohlmeier MD, Zhang Y, Bode L, Sieg S, Feutl S, Ludwig H, Emrich HM, Dietrich DE. Amantadine reduces mania in borna disease virus-infected non-psychotic bipolar patients. *Pharmacopsychiatry* 2008;41(5):202-203

- Pallentin U, Sieberer M, Garlipp P. Psychiatrisch indizierte Physiotherapie - Bewegung hilft. *Physiopraxis* 2008;6(11-12):52-54
- Pallentin U, Sieberer M, Garlipp P. Bewegung hilft: Physiotherapie bei psychiatrischen Erkrankungen. *Physiopraxis* 2008;(11/12)52-55
- Pfefferer-Wolf H. Lezioni di una legge. *Fogli d'informazione* 2008;(5-6)246-247
- Reulbach U, Bleich S. Suicide risk after a suicide attempt. *BMJ* 2008;337:a2512
- Roedl JB, Bleich S, Schlotzer-Schrehardt U, von Ahsen N, Kornhuber J, Naumann GO, Kruse FE, Jünemann AG. Increased homocysteine levels in tear fluid of patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmic Res.* 2008;40(5):249-256
- Roy M, Dillo W, Emrich HM, Ohlmeier M. Das Asperger-Syndrom im Erwachsenenalter. *DAE* 2008;
- Schlimme JE. Über die Unentschiedenheit in der Suizidalität. *Suizidprophylaxe* 2008;35(3):129-131
- Schlimme JE. The psychiatric gaze, delusional realities and paranoid atmospheres. *Topos* 2008;18:13-24
- Schlimme JE. Eine phänomenologische Untersuchung der Unterscheidung einer normalen oder gestörten Persönlichkeit. *JfPP* 2008;1(1):1-22
- Schlimme JE, Skodlar B. The inner logics of suicide. *Pogled* 2008;4:92-99
- Schweiger U, Greggerson W, Rudolf S, Pusch M, Menzel T, Winn S, Hassfurth J, Fassbinder E, Kahl KG, Oltmanns KM, Hohagen F, Peters A. Disturbed glucose disposal in patients with major depression; application of the glucose clamp technique. *Psychosom.Med.* 2008;70(2):170-176
- Seidler KP. KBT 2018 - Visionen für die Zukunft. *Konzentrierte Bewegungstherapie* 2008;30:50-53
- Sieberer M, Calliess IT, Ziegenbein M. Menschen mit Migrationshintergrund : was ist bei der psychiatrischen Begutachtung zu beachten? *InFo Neurologie & Psychiatrie* 2008;10(2):41-47
- Sieberer M, Meyer-Borstel H, Kasperczyk A, Großkreutz J. Vertebralisdissektion als seltene Ursache des A.-spinalis-anterior-Syndroms. *Akt Neurol* 2008;35(8):412-414
- Sperling W, Bleich S, Maihöfner C, Reulbach U. Auditory hallucinations in schizophrenia - Outcry of a diseased brain? *Med.Hypotheses* 2009;72(2):213-216
- Sperling W, Bleich S, Reulbach U. Black Monday on stock markets throughout the world - A new phenomenon of collective panic disorder? A psychiatric approach. *Med.Hypotheses* 2008;71(6):972-974
- Sperling W, Reulbach U, Maihöfner C, Kornhuber J, Bleich S. Vagus nerve stimulation in a patient with Gilles de la Tourette syndrome and major depression. *Pharmacopsychiatry* 2008;41(3):117-118
- Svitek J, Heberlein A, Bleich S, Wiltfang J, Kornhuber J, Hillemacher T. Extensive craving in high dose zolpidem dependency. *Prog.Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry* 2008;32(2):591-592
- Szycik GR, Jansma H, Münte TF. Audiovisual integration during speech comprehension: An fMRI study comparing ROI-based and whole brain analyses. *Hum.Brain Mapp.* 2008;DOI: 10.1002/hbm.20640
- Szycik GR, Tausche P, Münte TF. A novel approach to study audiovisual integration in speech perception: localizer fMRI and sparse sampling. *Brain Res.* 2008;1220:142-149
- Te Wildt BT, Schlimme JE. Suizidforen im Internet als Entscheidungshilfe. *Suizidprophylaxe*

2008;35(3):137-144

Thuerauf N, Gossler A, Lunkenheimer J, Lunkenheimer B, Maihöfner C, Bleich S, Kornhuber J, Markovic K, Reulbach U. Olfactory lateralization: odor intensity but not the hedonic estimation is lateralized. *Neurosci.Lett.* 2008;438(2):228-232

Verthein U, Bonorden-Kleij K, Degkwitz P, Dilg C, Köhler WK, Passie T, Soyka M, Tanger S, Vogel M, Haasen C. Long-term effects of heroin-assisted treatment in Germany. *Addiction* 2008;103(6):960-966

Weih M, Thürauf N, Bleich S, Kornhuber J. Off-label use in psychiatry. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie* 2008;76(1):7-13

Welte T, Metzenerauer P, Hartmann U. Once versus twice daily formoterol via Novolizer for patients with moderate to severe COPD - a double-blind, randomised, controlled trial. *Pulm.Pharmacol.Ther.* 2008;21(1):4-13

Wichelhaus DP, Ziegenbein M, Elgeti H. Einführung einer Balanced Scorecard in einer sozialpsychiatrischen Poliklinik. *Psychiatr.Prax.* 2008;35(5):258-261

Wilhelm J, Frieling H, Hillemacher T, Degner D, Kornhuber J, Bleich S. Hippocampal volume loss in patients with alcoholism is influenced by the consumed type of alcoholic beverage. *Alcohol Alcohol.* 2008;43(3):296-299

Wilhelm J, Frieling H, von Ahsen N, Hillemacher T, Kornhuber J, Bleich S. Apolipoprotein E polymorphism, homocysteine serum levels and hippocampal volume in patients with alcoholism: An investigation of a gene-environment interaction. *Pharmacogenomics Journal* 2008;8(2):117-121

Zhang Y, Feutl S, Hauser U, Richter-Witte C, Schmorl P, Emrich HM, Dietrich DE. Clinical correlates of word recognition memory in obsessive-com-

pulsive disorder: an event-related potential study. *Psychiat Res-Neuroim* 2008;162(3):262-272

Ziegenbein M, Bartusch S, Calliess I, Machleidt W. Integration von Migranten in die ambulante psychiatrische Versorgung - Untersuchung an einer psychiatrischen Institutsambulanz. *Psycho-praxis* 2008;11(5):30-33

Übersichtsarbeiten

Calliess IT, Sieberer M, Machleidt W, Ziegenbein M. Personality disorders in a cross-cultural perspective: Impact of culture and migration on diagnosis and etiological aspects. *Current Psychiatry Reviews* 2008;4(1):39-47

Dietrich DE, Warncke JO, Emrich HM. Die Behandlung der bipolaren affektiven Erkrankung in der Psychiatrischen Institutsambulanz: klinische und pharmakoökonomische Aspekte. Available at: <http://cal.niedersachsen.de/blob/images/c45226581L20.pdf>

Kornischka J, Assion HJ, Ziegenbein M, Age-link MW. Psychosoziale Belastungsfaktoren und psychische Erkrankungen bei Spätaussiedlern. *Psychiatr.Prax.* 2008;35(2):60-66

Machleidt W, Brüggemann BR. Sozialpsychiatrische und ethische Überlegungen zur Prävention schizophrener Störungen. *Fortschritt Neuro Psychiat* 2008;(2)97-104

Machleidt W, Ziegenbein M. An appreciation of yoga-therapy in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr.Scand.* 2008;117(5):397-398

Buchbeiträge, Monografien

Bondar A, Walter U, Krauth C, Salman R, Machleidt W. Suchtprävention ohne Migrantinnen? Wege zu einem gemeinsamen Handlungsansatz. In: Borde T, David M. [Hrsg.]: *Frauengesundheit, Migration*

- und Kultur in einer globalisierten Welt.-Frankfurt am Main:Mabuse-Verl., 2008. S.97-106
- Calliess I, Behrens K, Ziegenbein M. Therapie der akuten Suizidalität : die akute Situation bei Migranten. In:Wolfersdorf M. [Hrsg.]:Suizidalität: verstehen, vorbeugen, behandeln.-Regensburg: Roderer, 2008. S.91-99
- Calliess I, Behrens K, Ziegenbein M, Haltenhof H. Transkulturelle Aspekte der Suizidalität. In: Wolfersdorf M. [Hrsg.]:Suizidalität : verstehen, vorbeugen, behandeln.-Regensburg:Roderer, 2008. S.63-90
- Calliess I, Machleidt W, Behrens K, Ziegenbein M. Migranten in Psychiatrisch-Psychotherapeutischen Versorgungssystemen in Deutschland. In:Junglas J. [Hrsg.]:Kultur der Therapie der Kulturen: Psychotherapie und Psychiatrie mit Migrationshintergrund.-Bonn:Dt. Psychologen-Verl, 2008. S.173-183-(Beiträge zur allgemeinen PSYCHOtherapie; 6)
- Emrich H. Kreativität und Verstehen : Neurobiologie, Mimesis und Kunst. In:von Seggern H. [Hrsg.]: Creating knowledge : Innovationsstrategien im Entwerfen urbaner Landschaften; innovation strategies for designing urban landscapes.-Berlin:Jovis, 2008. S.150-165
- Emrich H, Dillo W. Was heißt es zu halluzinieren? : Zur neurobiologischen Konstruktion subjektiver Wahrnehmung. In: Matejek N, Müller T. [Hrsg.]: Neurobiologie der Psychosen.-Göttingen:Vandenhoeck & Ruprecht, 2008. S.9-17-(Forum der psychoanalytischen Psychosentherapie)
- Emrich HM. Zur Bedeutung von Sehnsucht und Berührung in Literatur und Kino. In:Te Wildt BT. [Hrsg.]:Anderswohin tragen : Erinnerung und Sehnsucht in Wissenschaft und Kunst.-Würzburg: Königshausen & Neumann, 2008. S.9-17
- Emrich HM. Psychiatrische Anthropologie 1. Therapeutische Bedeutung von Phantasiesystemen.-Würzburg:Königshausen & Neumann, 2008.136 S. : Ill. graph. Darst.
- Emrich HM. Mimesis: Die Psyche als Mediateur zwischen Kultur und Natur. In:Vogeley K, Fuchs T, Heinze M. [Hrsg.]:Psyche zwischen Natur und Kultur.-Berlin:Parodos Verlag, 2008. S.39-45
- Emrich HM. Ambiguität des Psychischen - die Mehrdeutigkeit archetypischer Bilder. In:Klein D, Weyerstraß H. [Hrsg.]:Jung heute : 20 Autoren über ihre Arbeit, ihr Verständnis und Ihre Umsetzungen von Konzepten und praktischer Arbeit in der Analytischen Psychologie C.G. Jungs.Köln, Klein D, 2008. S.40-41
- Emrich HM. Zeitphilosophie des Zukünftigen: Zukunft als Begegnung. In:Boehlke E, Förstl H, Heuser MP. [Hrsg.]:Zeit und Vergänglichkeit.Ed. GIB, 2008. S.271-275-(Schriftenreihe der Deutschsprachigen Gesellschaft für Kunst und Psychopathologie des Ausdrucks; 27)
- Emrich HM, Bonnemann C, Dietrich DE. On time experience in depression. In:Vrobel S, Rössler OE, Marks-Tarlow T. [Hrsg.]:Simultaneity : temporal structures and observer perspectives. Singapore: World Scientific, 2008. S.109-129
- Garlipp P. Psychotische Patienten und wiederholte bzw. anhaltende Suizidgefahr. In:Wolfersdorf M. [Hrsg.]:Suizidalität : verstehen, vorbeugen, behandeln.-Regensburg:Roderer, 2008. S.284-288
- Garlipp P. Evaluation allgemeinspsychiatrisch-tagesklinischer Behandlung unter besonderer Berücksichtigung des Behandlungsendes. In: [Hrsg.]:Monographien aus dem Gesamtgebiete der Psychiatrie : Psychiatry Series.-Darmstadt: Steinkopff, 2008. S.110 S.-(Monographien aus

- dem Gesamtgebiete der Psychiatrie : Psychiatry Series; 115)
- Harris R. Die integrative Zeichenkonzeption. In: Posner R, Debus S. [Hrsg.]: Medialität und Sozialität sprachlicher Zeichen. -Tübingen: Stauffenburg-Verl., 2008. S.11-28-(Zeitschrift für Semiotik; 30.2008,1-2)
- Hillemacher T, Bleich S. Beer and other alcoholic beverages: implications for dependence, craving and relapse. In: Preedy VR. [Hrsg.]: Beer in health and disease prevention. -Amsterdam: Elsevier/Academic, 2009. S.201-210
- Kahl KG. Was hat das Herz mit dem Hirn zu tun? Psychische Störungen und das metabolische Syndrom. In: Marneros A, Röttig D. [Hrsg.]: Biogenese und Psychogenese. -Regensburg: Roderer Verl., 2008. S.323-337
- Machleidt W. Kränkung und psychische Krankheit. In: Golsabahi S, Van Keuk E. [Hrsg.]: Von Gemeinsamkeiten und Unterschieden : Bericht zum und Gedenken nach dem ersten Kongress der transkulturellen Psychiatrie im deutschsprachigen Raum vom 6.-9. September 2007 an der Universität WittenHerdecke., 2008. S.47-56
- Machleidt W, Heinz A. Psychotherapie bei Menschen mit Migrationshintergrund. In: Herpertz SC. [Hrsg.]: Störungsorientierte Psychotherapie. -1. Aufl.-München u.a.: Elsevier, Urban & Fischer, 2008. S.627-637
- Müller-Vahl KR, Rothenberger A, Roessner V, Poewe W, Vingerhoets FW, Münchau A. Leitlinien für Diagnostik und Therapie: Ticstörungen. In: Diener HC, Putzki N, Ackermann H, Deutsche Gesellschaft für Neurologie Kommission Leitlinien. [Hrsg.]: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie : 237 Tabellen. 4., überarb. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, 2008. S.125-129
- Passie T. Paniksituationen und Massenphänomene. In: Adams HA, Flemming A, Gänsslen A. [Hrsg.]: Kursbuch Leitender Notarzt. -8. Aufl.-Berlin: Lehmanns Media, 2008. S.185-190
- Passie T, Belschner W. Einführung. In: Passie T, Internationaler Kongress über Ekstatische Zustände 1 2008 Hannover. [Hrsg.]: Ekstase : Phänomen, Erfahrung, Heilung. -Hannover: Internationalismus-Verl., 2008. S.3-5
- Passie T, Dehmlow R. Die eiserne Klammer um Kopf und Herz: Trauma und Sucht des Otto Gross. In: Dehmlow R, Rother R, Springer A, Internationaler Otto-Gross-Kongress. [Hrsg.]: ...da liegt der riesige Schatten Freud's nicht mehr auf meinem Weg : die Rebellion des Otto Gross. 6. Internationaler Otto Gross Kongress, Wien, 8.-10. September 2006. -Marburg: LiteraturWissenschaft.de, 2008. S.248-254
- Passie T, Dürst T. Heilungsprozesse in verändertem Bewusstsein: Elemente psycholytischer Therapieerfahrung aus der Sicht von Patienten. In: Jungaberle H. [Hrsg.]: Therapie mit psychoaktiven Substanzen : Praxis und Kritik der Psychotherapie mit LSD, Psilocybin und MDMA. -Göttingen; Bern: Huber, 2008. S.165-194
- Schlimme JE. Erinnern, vergessen, zeitigen - zum Verständnis bei Augustin, Heidegger und Ricoeur. In: Te Wildt BT. [Hrsg.]: Anderswohin tragen : Erinnerung und Sehnsucht in Wissenschaft und Kunst. -Würzburg: Königshausen & Neumann, 2008. S.135-147
- Schlimme JE. Der Wille in der psychiatrischen Therapie. In: Petzold HG, Sieper J. [Hrsg.]: Der Wille, die Neurobiologie und die Psychotherapie. -Bielefeld u.a.: Ed. Sirius im Aisthesis-Verl., 2008. S.359-394-(Vergleichende Psychotherapie, Methodenintegration, Therapieinnovation)

- Schlimme JE. Fragilität und Stabilität - zur Anthropologie der Sucht, oder: Sucht und Psychopathie zur Zeit von Otto Gross. In: Dehmlow R, Rother R, Springer A, Internationaler Otto-Gross-Kongress. [Hrsg.]:...da liegt der riesige Schatten Freud's nicht mehr auf meinem Weg : die Rebellion des Otto Gross. 6. Internationaler Otto Gross Kongress, Wien, 8.-10. September 2006.-Marburg:LiteraturWissenschaft.de, 2008. S.208-239
- Schlimme JE. Willensschwäche und Getriebensein: Zugänge zu Jaspers Verständnis der Sucht. In: Rinofner-Kreidl S. [Hrsg.]:Karl Jaspers' Allgemeine Psychopathologie zwischen Wissenschaft, Philosophie und Praxis.-Würzburg:Königshausen & Neumann, 2008. S.147-170
- Schlimme JE. Über die Verständnislosigkeit. In: Vogeley K, Fuchs T, Heinze M. [Hrsg.]:Psyche zwischen Natur und Kultur.-Berlin:Parodos Verlag, 2008. S.93-104
- Schlimme JE, Te Wildt BT, Emrich HM. Scham und Berührung im Film.-Göttingen:Vandenhoeck & Ruprecht, 2008. 141 S.
- Schröder C, Wenzel C, Weissenborn K. Neurologie. In: Rieder A, Lohff B. [Hrsg.]:Gender Medizin : geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis.-2., überarb. u. erw. Aufl.-Wien u.a.:Springer Wien, 2008. S.209-233
- Szyck G R. Audiovisual integration during speech perception. In: Reihe Psychologie.-1. Aufl.-Göttingen:Sierke, 2008. S.XII, 95 S. : Ill., graph. Darst.
- Te Wildt BT. Desillusionierte und inszenierte Liebe - Intimacy. In:Schlimme JE, Te Wildt BT, Emrich HM. [Hrsg.]:Scham und Berührung im Film.-Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht, 2008. S.48-53
- Te Wildt BT. Naivität oder Schamlosigkeit - Breaking the waves. In:Schlimme JE, Te Wildt BT, Emrich HM. [Hrsg.]:Scham und Berührung im Film.-Göttingen:Vandenhoeck & Ruprecht, 2008. S.83-90
- Te Wildt BT. Objektiv berührt und beschämt - Blow up. In:Schlimme JE, Te Wildt BT, Emrich HM. [Hrsg.]:Scham und Berührung im Film.-Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht, 2008. S.102-110
- Te Wildt BT. Vom Voyeur zum Akteur: Initiation - Blue Velvet. In:Schlimme JE, Te Wildt BT, Emrich HM. [Hrsg.]:Scham und Berührung im Film.-Göttingen:Vandenhoeck & Ruprecht, 2008. S.71-75
- Te Wildt BT. Berührungslose Kollision- Crash. In: Schlimme JE, Te Wildt BT, Emrich HM. [Hrsg.]: Scham und Berührung im Film.-Göttingen:Vandenhoeck & Ruprecht, 2008. S.24-33
- Wieder C. Sehnsucht und Erinnerung im Hinblick auf den Narzissmusbegriff im psychoanalytischen Werk von Lou Andreas Salomé. In:Te Wildt BT. [Hrsg.]:Anderswohin tragen: Erinnerung und Sehnsucht in Wissenschaft und Kunst.-Würzburg:Königshausen & Neumann, 2008. S.95-118
- Ziegenbein M, Machleidt W, Callies IT. Begutachtung im interkulturellen Feld. In:Kongress der Transkulturellen Psychiatrie im Deutschsprachigen Raum 1 2007 Witten, Herdecke, Golsabahi S. [Hrsg.]:Von Gemeinsamkeiten und Unterschieden : 1. Kongress der Transkulturellen Psychiatrie im deutschsprachigen Raum, 6. - 9. September 2007, Universität Witten/Herdecke.-Berlin:VWB, Verl. für Wiss. und Bildung, 2008. S.213-224-(Das transkulturelle Psychoforum; Bd. 15)

Herausgeberschaften

Elgeti H. [Hrsg.]:Psychiatrie in Niedersachsen : Jahrbuch 2009.-Bonn:Psychiatrie-Verl,2008.-200 S.

Passie T, Internationaler Kongress über Ekstatische

Zustände 1 2008 Hannover. [Hrsg.]: Ekstase : Phänomen, Erfahrung, Heilung.-Hannover: Internationalismus-Verl., 2008.-52 S.

Posner R, Debus S. [Hrsg.]: Zeichen (-Systeme) im Film.-Berlin: Stauffenberg Verl., 2008.-230 S. (Zeitschrift für Semiotik; 30,3-4)

Posner R, Debus S. [Hrsg.]: Medialität und Sozialität sprachlicher Zeichen.-Berlin: Stauffenberg Verl., 2008.-220 S. : Ill., graph. Darst. (Zeitschrift für Semiotik; 30,1-2)

Abstracts

2008 wurden 17 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Brüggemann, Bernd (PD. Dr. med.): Frauen und Männer in der Psychiatrischen Tagesklinik: eine prospektive Untersuchung zu geschlechtsabhängigen Unterschieden in personen- und krankheitsbezogenen Merkmalen.

Debus, Stephan (PD Dr. rer. biol. hum.): Formen psychiatrischer Milieus - semiotische Studien zur Methodologie der Milieuforschung.

Iris Tatjana Callies (PD Dr. med.): Diagnostik und Therapie psychischer Erkrankungen bei Migranten: Einfluss von Kultur und Migration auf akute seelische Krisen.

Promotionen

Dierks, Oliver (Dr. med.): Untersuchungen semiotisch-semantischer Ebenen bei Sprache-Farbsynästhesie hinsichtlich der Generierung von Wahrnehmung, Gedächtnis und Bewusstsein mit zusätzlicher funktioneller Bildgebung.

Prox-Vagedes, Vanessa (Dr. med.): Attentional processing in adults with ADHD as reflected by event-related potentials.

Lühmann, Markus (Dr.med.): Inanspruchnahme medizinischer, paramedizinischer und Selbst-Hilfesysteme durch Patienten mit Multipler Sklerose und ihre Auswirkungen auf die psychische Symptomatik, Krankheitsverarbeitung sowie Lebensqualität.

Wissenschaftspreise

Zhang, Yuanyuan (Dr. med.): Sep. Travel Award, 5nd Joint Meeting of ECNS and ISNIP, Frankfurt.

Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.): Wilhelm-Feuerlein-Preis der Deutschen Suchtstiftung.

Iris Tatjana Callies (PD Dr. med.): Fellowship der World Association of Psychiatry (WPA) für den XIV World Congress of Psychiatry, Prague.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Elgeti, Hermann (Dr. med.): Mitherausgeber und Redaktionsmitglied der wissenschaftlichen Fachzeitschrift „Sozialpsychiatrische Informationen“ Psychiatrie-Verlag, Bonn; Herausgeber der wissenschaftlichen Buchreihe Jahrbuch „Psychiatrie in Niedersachsen“, Psychiatrie-Verlag, Bonn; Mitglied im Regionalen Fachbeirat Psychiatrie der Region Hannover; Beratungsgremium für den Sozialdezernenten in Verbindung mit Drittmittelprojekt ; Mitglied im Psychiatriebeirat der Vorarlberger Landesregierung in Österreich in Verbindung mit Drittmittelprojekten; Mitglied im Strategiebeirat der AWO Trialog Niedersachsen gGmbH; Geschäftsführer des Landesfachbeirates Psychiatrie Niedersachsen.

Zedler, Markus (Dr. med.): PhD-Gutachter an der Universidad de Granada: Departamento Psicología Experimental y Fisiología del Comportamiento. Facultad de psicología. Campus Cartuja s/n, 18071 Granada, Spanien; Gründungsmitglied der wissenschaftlichen ASOCIACIÓN EUROPEA DE SINESTESIA ESTUDIO INTERDISCIPLINAR,

Dpto. Filología Inglesa y Alemana, Universidad de Almería, Ctra Sacramento, s/n, La Cañada de San Urbano, 04120 Almería, Spanien.

Seidler, Klaus-Peter (Prof. Dr.): Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Zeitschrift „Person“; Peer-Reviewer der Zeitschriften „Psychiatrische Praxis“, „Gruppenpsychotherapie & Gruppendynamik“, „Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie“ und „Person“; Mitglied des Arbeitskreises Forschung des Deutschen Arbeitskreises für Konzentrative Bewegungstherapie (DAKB e.V.); Mitglied des Arbeitskreises „Stationäre Gruppentherapie“ der Mainzer Werkstatt zur empirischen Forschung stationärer Psychotherapie.

Dietrich, Detlef (Prof. Dr. med.): Editorial Board Member der Zeitschrift „The Open Neuropharmacology Journal“; Repräsentant der European Depression Association in Deutschland.

Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.): Mitglied im Editorial Board; Open Addiction Journal; Open Neuroendocrinology Journal.

Debus, Stephan (PD Dr. rer. biol. hum.): Beiratsmitglied in der „Deutschen Gesellschaft für Semiotik“; Vorstandsmitglied in der „Deutschen Gesellschaft für Soziale Psychiatrie“; Mitherausgeber der Reihe: Zeitschrift für Semiotik, Stauffenburg Verlag, Tübingen; Mitglied im „Fachausschuss Forschung“ der Deutschen Gesellschaft für Soziale Psychiatrie; Gutachtertätigkeit für den „Forschungspreis der Deutschen Gesellschaft für Soziale Psychiatrie“.

Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.): Vorstandsmitglied in der „Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin“ (ACM); Erster Vorsitzender der „International Association for Cannabis as Medicine“ (IACM); Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Tourette-Gesellschaft Deutschland e.V.; Gründungsmitglied der „European Society for the Study

of Tourette Syndrome“ (ESSTS).

Schlimme, Jann E. (PD Dr. med.): Editorin chief Journal für Philosophie und Psychiatrie www.jfpp.org Pabst Science Publishers/Lengerich; Mitherausgeber (mit Rolf Kühn, Karl Heinz Witte) Psychologik. Jahrbuch für Psychotherapie, Philosophie und Kultur Verlag Karl Alber, Freiburg/Breisgau.

Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.): Editorial Board von Alcohol and Alcoholism; Addiction Biology (Editorial Board); Neural Regeneration Research (Editorial Board).

Calliess, Iris Tatjana (PD Dr. med.): Vorsitzende des Referats Young Psychiatrists der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Mitglied des wissenschaftlichen Komitees der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Chair des Young Psychiatrists Committee der European Psychiatric Association (EPA); Mitglied des Core Organizing Scientific Committee der European Psychiatric Association (EPA); Mitglied des Auswahlausschusses der Friedrich-Naumann-Stiftung; Beirat im Vorstand des Referats Transkulturelle Psychiatrie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN).

Arbeitsbereich Klinische Psychologie in der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

■ Leiter: Prof. Dr. Dipl.-Psych. Uwe Hartmann

Tel.: 2407 • E-Mail: hartmann.uwe@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover.de>

Forschungsprofil

Der Arbeitsbereich Klinische Psychologie in der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie verfolgt traditionell zwei Forschungsschwerpunkte:

1. Klinisch-psychologische Forschung im engeren Sinn, darunter v.a.:

Psychotherapieforschung, speziell zur stationären Psychotherapie

Verhaltensmedizinische Forschung, u.a. mit dem Einsatz von Biofeedback.

2. Sexualforschung, mit den derzeitigen Schwerpunkten:

Psycho-neuro-immunologische und –endokrinologische Grundlagenforschung zur Psychobiologie normaler und gestörter sexueller Reaktion

Klinische Forschung zu neuen medikamentösen und psychotherapeutischen Therapiekonzepten bei sexuellen Funktionsstörungen des Mannes und der Frau, Paraphilien/Sexualdelinquenz und Störungen der Geschlechtsidentität

Erforschung der Zusammenhänge zwischen Variablen der Paarbeziehung und der Paarsexualität inklusive der Entwicklung innovativer Therapiekonzepte.

Erforschung des Zusammenhangs zwischen sexueller Befriedigung und sexueller Lust/Lustlosigkeit, Partnerbeziehung und allgemeinem Wohlbefinden

Forschungsprojekte

Modulation menschlichen Sexualverhaltens durch intranasale Neuropeptid-Gaben

Die funktionelle Bedeutung des Neuropeptides Oxytocin reicht von der Modulation neuroendokriner und physiologischer Vorgänge wie z.B. Geburt, Ferguson-Reflex und Laktation bis zur Etablierung von komplexen sozialen und sexuellen Bindungsverhalten wie z.B. Mutter-Kind-Bindung oder konditionierte Partnerpräferenz (Überblick siehe (Heinrichs & Domes 2008)).

Humanexperimentelle Arbeiten zeigen, dass Neuropeptide die Blut-Hirn-Schranke über einen intranasalen Zugang passieren können. Über diesen Zugangsweg können verschiedene verhaltensneurobiologische Fragestellungen untersucht werden (Heinrichs & Domes 2008; Burri et al. 2008). Jüngste Arbeiten belegen eine Bedeutung von Oxytocin insbesondere bei der Förderung von zwischenmenschlichem Vertrauen, positiven Streitverhaltens und der Fähigkeit emotionale Zustände im Gesicht des Gegenübers zu erkennen. Für den Bereich der Sexualphysiologie deuten tierexperimentelle Arbeiten

sowie einzelne Fallberichte beim Menschen darauf hin, dass Oxytocin faszilitatorische Eigenschaften für sexuelles Verlangen und sexuelle Funktionen hat. Im Tiermodell konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Oxytocin penile Erektionen über eine Modulation des Nucleus paraventricularis, der direkte Projektionen zu lumbosakralen spinalen Segmente unterhält, induzieren kann. Darüber hinaus kann Oxytocin soziosexuelle Interaktionen zwischen zwei Kopulationspartnern verstärken, während Oxytocinrezeptorantagonisten sexuelle Funktionen inhibieren können (Melis et al. 2000).

Auf der Ebene der endokrinen Sexualphysiologie konnte Oxytocin als Orgasmusmarker bei Männer und Frauen identifiziert werden und zeigt hier kurzzeitige Konzentrationserhöhung im peripheren Plasma (Kruger et al. 2003a). Gleichzeitig sind ausgeprägte und langanhaltende Prolaktinerhöhungen unmittelbar nach dem sexuellen Höhepunkt bei Männer und Frauen zu beobachten (Kruger et al. 2003b; Kruger et al. 1998). Es wird postuliert, dass Oxytocin möglicherweise periphere reproduktive Funktionen fördert, indem beispielsweise die Motilität von Eizelle und Spermium optimiert bzw. die Kontraktilität im Reproduktionsorgan der Frau erhöht wird. Darüber hinaus korrelieren die Oxytocin-Plasmaspiegel bei multiorgastischen Frauen mit der subjektiven sexuellen Erregungseinschätzung (Carmichael et al. 1994). Einzelne Fallberichte deuten darauf hin, dass Oxytocin in Kombination mit einer progestagenen Kontrazeption sexuelles Verlangen und Funktionen verbessern kann (Anderson-Hunt & Dennerstein 1995; Anderson-Hunt & Dennerstein 1994). In einer kürzlich abgeschlossenen Untersuchung konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass intranasale Oxytocingaben unter Laboratoriumsbedingungen bei Männern einerseits zu einer leichten, aber signifikanten sympathoadrenergen Aktivierung führt und andererseits das subjektiv erlebte Maß an sexueller Erregung und Orgasmus erhöht (Buri et al., 2008).

Trotz einer umfangreichen tierexperimentellen Literatur und erster humanexperimenteller Daten gibt es bisher kaum systematische Untersuchungen zur physiologischen Bedeutung von Oxytocin für menschliches Sexualverhalten insbesondere bei Frauen und Paaren. Es ist wenig darüber bekannt, in welcher Weise experimentelle Oxytocingaben appetitives und konsumatorisches Sexualverhalten sowie die Refraktärphase beeinflussen. In dem aktuellen, von der Europäischen Gesellschaft für Sexualmedizin geförderten Forschungsvorhaben werden daher die akuten Effekte experimenteller Oxytocingaben unter Labor- und naturalistischen Bedingungen systematisch bei Frauen und Paaren untersucht. Vor dem Hintergrund der Beobachtung, dass Sexualsteroiden bedeutende Effekte auf die Plastizität und Funktion des zentralen oxytocinergen Systems ausüben, wird in der Studie das weibliche Probandenkollektiv nach hormoneller und nichthormoneller Kontrazeption unterteilt. Es werden jeweils 24 internationale Einheiten eines Oxytocin-Nasensprays intranasal appliziert und die verhaltensneurobiologischen Effekte im Rahmen eines doppelverblindeten, placebokontrollierten und ausbalancierten Cross-Over-Designs untersucht. Unter Laborbedingungen werden sexuelle Erregung und Orgasmus durch erotische Filmsequenzen und Masturbation induziert. In naturalistischen Studienteil werden Partnerkontakt und Geschlechtsverkehr im gewohnten häuslichen Umfeld der Probandenpaare stattfinden. Über ein portables Herzfrequenz-Aufzeichnungssystem wird kontinuierlich die Herzfrequenz zur Erfassung der Aktivität des autonomen Nervensystems aufgezeichnet. Unter Laborbedingungen erfolgt darüber hinaus eine vaginale Photoplethysmographie, die eine objektive Auswertung sexueller Erregung und Orgasmus ermöglicht (Exton et al. 1999). Die subjektiv erfasste

sexuelle Erregung und Funktion werden über ein von uns etabliertes psychometrisches Instrument der „Acute Sexual Experience Scale“ (ASES, Kruger et al. 2003b) erfasst.

Mit diesem Forschungsprojekt werden erstmals die verhaltensneurobiologischen Effekte intranasaler Oxytocingaben auf die weibliche und männliche Sexualphysiologie untersucht. Die systematische Herangehensweise ermöglicht sowohl eine Untersuchung des Sexualverhaltens unter hoch kontrollierten Bedingungen im Labor, als auch die Untersuchung des Einflusses einer sozialen Interaktion unter naturalistischen Bedingungen. Durch diese Arbeiten können einerseits physiologische Grundlagen menschlichen Sexualverhaltens weiter erarbeitet und andererseits mögliche klinische Implikationen erforscht werden.

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (PD Dr. med.); Deiter, Frank (Dipl.-Psych.); Förderung: European Society for Sexual Medicine, Grant for Medical Research 2008

Weitere Forschungsprojekte

Psychische Faktoren und Persönlichkeitsmerkmale bei Personen mit pathologischen Internet-Nutzungs-Verhalten mit dem Schwerpunkt pornographischer Inhalte – Eine empirische Studie

■ Projektleitung: Zwiters, Kerstin (Dipl.-Psych.); Hartmann, Uwe (Prof. Dr.)

Neue Konzepte und Strategien in der Therapie von sexuell gestörten Paarbeziehungen: Theoretische und empirische Untersuchung zur Anwendung des systemischen Ansatzes von D. Schnarch

■ Projektleitung: Wuttig, Daniela (Dipl.-Psych.); Hartmann, Uwe (Prof. Dr.)

Physiologische Bedeutung von Prolaktin für reproduktive Funktionen bei Frauen

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Lehnert, B. (Zürich); Egli, M. (Zürich); Förderung: Herrmann-Klaus-Stiftung, Zürich, Schweiz

Effekte experimenteller vestibulärer Stimulation auf Affekt und Stimmung beim Menschen

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (PD Dr. med.); Winter, Lotta (Dipl.-Psych.); Kooperationspartner: Wollmer, M.A. (Basel); Straumann, D. (Zürich); Förderung: Herrmann-Klaus-Stiftung, Zürich, Schweiz

Clostridium botulinum Typ A Neurotoxinkomplex zur adjuvanten Behandlung von depressiven Störungen – Eine randomisierte, kontrollierte Pilotstudie

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Wollmer, M.A. (Basel); Förderung: Gottfried und Julia Bangerter-Rhyner-Stiftung, Basel, Schweiz

Keine Chance für die Lust?! - Sexuelle Appetenzstörung aus der Perspektive betroffener Frauen. Eine Online-Studie zu den Ursachen, Überzeugungen und Auswirkungen auf die Partnerschaft.

■ Projektleitung: Kobs, Julia (Dipl.-Psych.)

Online-Studie zur Entwicklung eines Fragebogens zu koitaler sexueller Befriedigung bei Frauen

■ Projektleitung: Philippsohn, Susanne (Dr. med.)

Online-Studie zur Erforschung der subjektiven masturbatorischen und koitalen sexuellen Befriedigung bei Männern

■ Projektleitung: Philippsohn, Susanne (Dr. med.)

Klinische doppelblinde Studie zur Prüfung von Verträglichkeit und Wirksamkeit von Flibanserin bei prämenopausalen Frauen mit hypoaktivem sexuellen Verlangen (hypoactive sexual desire disorder)

■ Projektleitung: Philippsohn, Susanne (Dr. med.); Heiser, Kristina (Dr. Dipl.-Psych.); Ruffer-Hesse, Claudia (Dr. med.); Förderung: Industrie

Klinische offene Studie zur Prüfung von Verträglichkeit und Wirksamkeit von Flibanserin bei prämenopausalen Frauen mit hypoaktivem sexuellen Verlangen (hypoactive sexual desire disorder)

■ Projektleitung: Philippsohn, Susanne (Dr. med.); Heiser, Kristina (Dr. Dipl.-Psych.); Ruffer-Hesse, Claudia (Dr. med.); Förderung: Industrie

Entwicklung, Erprobung und Anpassung eines speziell erarbeiteten, standardisierten und manualisierten paratherapeutischen Programms zur Behandlung von Patienten mit sexuellen Appetenzstörungen.

■ Projektleitung: Von Johnn-Adler, Janina (Dipl.-Psych.); Hartmann, Uwe (Prof. Dr.)

Sexuelle Appetenzstörungen bei Frauen: Test der Wirksamkeit einer störungsspezifischen Psychotherapie (Efficacy of a disorder specific psychotherapy for Female Hyposexual Desire Disorder; Psysex I)

■ Projektleitung: Hartmann, Uwe (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Berner, Michael (Dr. med.) - Freiburg

Originalpublikationen

Brody S, Krüger TH. Penile-vaginal intercourse decreases weight gain. Med.Hypotheses 2008;71(5):812-813

Burri A, Heinrichs M, Schedlowski M, Krüger TH. The acute effects of intranasal oxytocin administration on endocrine and sexual function in males. Psychoneuroendocrinology 2008;33(5):591-600

Hartmann U. Was ist Ekstase? Psychologie heute 2008;35(10):56-57

Hartmann U. Sexuelle Störungen der Frau - Behandlungsmöglichkeiten bei Orgasmusstörungen. Gyne 2008;29(5):120-124

Hartmann U. Sexuelle Störungen der Frau - Übersicht und Versorgungsbedarf. Gyne 2008;29:48-58

Hartmann U, Philippsohn S. Wie sollte bei sexuellen Schmerzstörungen in praxi vorgegangen werden? *Gyne* 2008;29(8):209-216

Hartmann U, Philippsohn S, Heiser K, Kuhr A, Mazur B. Why do women with panic disorders not panic during sex (or do they)? Results of an empirical study on the relationship of sexual arousal and panic attacks. *Sexual and Relationship Therapy* 2008;23(3):203-216

Hartmann U, Wuttig D. Wenn das sexuelle Verlangen vermindert oder verloren gegangen ist. *Gyne* 2008;29(12):336-340

Heiser K, Hartmann U. Wirklich keine Lust zu Sexualität? Auf der Suche nach Motiven der Sexualvermeidung: zwei Fallbeispiele von Männern. *Blickpunkt DER MANN* 2008;6(1):26-31

Krüger TH, Horvath A, Schnieber M, Seifritz E. Oropharyngeal and facial dyskinesia after discontinuation of quetiapine. *J.Clin.Psychopharmacol.* 2008;28(6):705-706

Moreira ED, Glasser DB, King R, Duarte FG, Gingell C, GSSAB Investigators' Group. Sexual difficulties and help-seeking among mature adults in Australia: results from the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviours. *Sex.Health.* 2008;5(3):227-234

Moreira ED, Glasser DB, Nicolosi A, Duarte FG, Gingell C, GSSAB Investigators' Group. Sexual problems and help-seeking behaviour in adults in the United Kingdom and continental Europe. *BJU Int.* 2008;101(8):1005-1011

Paul T, Schiffer B, Zwarg T, Krüger TH, Karama S, Schedlowski M, Forsting M, Gizewski ER. Brain response to visual sexual stimuli in heterosexual and homosexual males. *Hum.Brain Mapp.* 2008;29(6):726-735

Philippsohn S, Hartmann U. Determinants of Sexual Satisfaction in a Sample of German Women. *J.Sex.Med.* 2009;6(4):1001-1010

Schiffer B, Krueger T, Paul T, de Greiff A, Forsting M, Leygraf N, Schedlowski M, Gizewski E. Brain response to visual sexual stimuli in homosexual pedophiles. *J.Psychiatry Neurosci.* 2008;33(1):23-33

Schiffer B, Paul T, Gizewski E, Forsting M, Leygraf N, Schedlowski M, Krüger TH. Functional brain correlates of heterosexual paedophilia. *Neuroimage* 2008;41(1):80-91

Wuttig D, Hartmann U. Sexuelle Störungen der Frau - Störungen der Orgasmusfähigkeit. *Gyne* 2008;29(4):100-107

Buchbeiträge, Monografien

Hartmann U. Sexuelle Erregung, Orgasmus, Ekstase: Was wissen wir über salutogenetische Effekte der Sexualität? In: Passie T, Belschner W, Internationaler Kongress über Ekstatische Zustände, Klinik für Psychiatrie Sozialpsychiatrie und Psychotherapie. [Hrsg.]: Ekstase : Phänomen, Erfahrung, Heilung; [1. Internationaler Kongress über ekstatische Zustände, 23. bis 25. Mai 2008, Medizinische Hochschule Hannover]. -Hannover: Internationalismus-Verl., 2008.S.34

Abstracts

2008 wurden 2 Abstracts publiziert.

Promotionen

Breidenbach, Anne: Neuroendokrine und kardiovaskuläre Effekte sexueller Aktivität bei Frauen.

Sarkar, Natalie: Neuroendokrine und kardiovaskuläre Effekte während sexueller Aktivität bei Frauen mit multiplen Orgasmen.

Diplome

Simon, Annika: Allgemeine Psychotherapiemotivation und Symptombelastung von Alkoholkranken in qualifizierter Entgiftungsbehandlung.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hartmann, Uwe (Prof. Dr.): Präsident der Deutschen Gesellschaft für Sexualmedizin und Sexualtherapie (DGSMST); Fachgutachter für zahlreiche nationale und internationale wissenschaftliche Journals; Mitherausgeber der Zeitschrift „Blickpunkt der Mann“; Mitglied des Editorial Board des „International Journal of Transgenderism“.

Krüger, Tillmann (PD Dr. med.): Fachgutachter für zahlreiche internationale Zeitschriften darunter Addiction Biology, Alcohol & Alcoholism, Journal of Psychiatric Research, Journal of Sexual Medicine, Medical Science Monitor, Neuropsychiatric Disease and Treatment, Neuropsychobiology, Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, Psychoneuroendocrinology.

Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie

■ Direktor: Prof. Dr. Harald Gündel

Tel.: 0511/532-6570 • E-Mail: guendel.harald@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover.de/psychosomatik.html>

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte der Klinik liegen im Bereich 1) klinische Forschung, 2) neurobiologische Grundlagenforschung sowie 3) Arbeit und Gesundheit / Präventive Psychosomatik.

1) Im Bereich der klinischen Forschung wird die Wirksamkeit neuer Psychotherapieverfahren zur verbesserten Krankheitsbewältigung, aber auch zur Behandlung einer psychischen Komorbidität bei chronischer körperlicher Erkrankung untersucht. Zu nennen sind hier das BMBF-geförderte Tinnitus-Projekt (s.u.) sowie eine DFG-geförderte Multicenterstudie zur Wirksamkeit gruppenpsychotherapeutischer Interventionen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung („A stepwise psychotherapy intervention for reducing risk in coronary artery disease - SPIRR-CAD“). Seit 2008 läuft das von der Niedersächsischen Krebsgesellschaft geförderte und in Kooperation mit der Klinik für Rehabilitationsmedizin (Prof. Gutenbrunner) durchgeführte Programm „Bewegung und Entspannung bei Patientinnen mit Mammakarzinom“. Ebenso wurde die multimodale Interventionsstudie bei Patienten mit Z.n. Lungentx, „Empowerment of lung transplant patients and their relatives by a multimodal resource-activating behavioural training programme“, im Juni 2008 im Rahmen des IFB-Tx zur Förderung bewilligt und ist im Januar 2009 angelaufen. In dieser interdisziplinären Studie wird in der Zusammenarbeit von Pneumologie, pneumologischer Rehabilitationsmedizin, Sportmedizin, Epidemiologie und Psychosomatik die Wirksamkeit und Kosteneffektivität einer halbjährigen kombinierten sportmedizinischen sowie ressourcenaktivierenden Psychotherapie bei Patienten nach Lungentransplantation untersucht.

2) Der Aufbau einer neurobiologischen Arbeitsgruppe innerhalb der Klinik mit interdisziplinärer Vernetzung innerhalb und außerhalb der MHH wurde 2008 fortgeführt. Schwerpunkte der diesbezüglich angelaufenen Forschungsprojekte, besonders in Kooperation mit dem Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie der MHH und dem Franz-Penzoldt-Zentrum der Friedrich-Alexander-Universität Nürnberg, Erlangen, Experimentelle Therapie, Erlangen, sind der Einfluss frühkindlicher Anlage-Umwelt-Interaktionen im Sinne von Deprivationserfahrungen mit besonderem Fokus auf die langfristigen Veränderungen des Verhaltens, neuronaler Ausreifungsprozesse und immunologischer Fehlanpassungen. Ein besonderes Augenmerk wird hierbei auf den Einfluss des neuropeptidergen Systems und dessen Modulierbarkeit durch Serin-Proteasen gelegt. Die Untersuchung dieses Systems ist auch Bestandteil klinischer Studien in Bezug auf Essstörungen sowie Angsterkrankungen.

Zudem konnten die ersten Vorarbeiten zur Etablierung molekularer Bildgebungstechniken im Rahmen der neurobiologischen Grundlagenforschung in Kooperation mit der Klinik für Nuklearmedizin (Herr Prof. Knapp, Herr Prof. Berding) abgeschlossen werden. Aus diesen Arbeiten konnte erfolgreich eine Finanzierung im Rahmen des Wiedeking-Stipendiums 2008 für das Projekt „Linksventrikuläre Hypertrophie und Remodeling unter Einfluss der DPP4-NPY Achse: Visualisierung des NPY/Y1-Rezeptorsystems mittels PET-Bildgebung in vivo“ eingeworben werden.

Im Bereich der funktionellen Bildgebung ist in Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie und dem Institut für Neuroradiologie am Klinikum rechts der Isar (München) die von der Kommission Klinische Forschung (KKF) des Klinikums rechts der Isar drittmittelgeförderte fMRT-Studie „Neural correlates of improved mentalization during psychodynamic psychotherapy in patients with multisomatoform disorder“ seit April 2007 angelaufen.

3) Ein weiterer wichtiger Forschungsschwerpunkt der Klinik ist das Feld der präventiven Psychosomatik und Psychotherapie an der Schnittstelle von Arbeit und Gesundheit. Es geht hier insgesamt darum, durch multimodale Interventionen sowie Veränderung struktureller Rahmenbedingungen Krankheitsrisiken zu verringern und Gesundheit zu fördern. Neben einer im Jahr 2008 abgeschlossenen Interventionsstudie zur verhaltens- und verhältnisorientierten Betrieblichen Gesundheitsförderung (BMBF) läuft eine weitere verhaltens- und verhältnispräventive Interventionsstudie zur Prävention des metabolischen Syndroms bei Lehrlingen der Firma AUDI (BMBF). Ein neues Forschungsprojekt befasst sich mit der Gesundheitsförderung von langzeitarbeitslosen Menschen in München und Hannover (BMBF).

Forschungsprojekte

Sekundärprävention einer Anpassungsstörung bei anhaltendem Tinnitus

Theoretischer Hintergrund

Tinnitus bezeichnet die Wahrnehmung von Ohr- oder Kopfgeräuschen, denen keine akustischen Signale aus der Umwelt zugrunde liegen und die keinen Signal- oder Informationscharakter für den Betroffenen haben (Hallam et al., 1987). Dabei spricht man bis zu einer Dauer von drei Monaten von akutem Tinnitus, danach bezeichnet man den Tinnitus als subakut. Hält der Tinnitus länger als 6 Monate an wird er als chronisch bezeichnet.

Da nur ein geringer Teil der Tinnitusbetroffenen auch substanziiell leidet, wird der Tinnitus zusätzlich hinsichtlich der damit einhergehenden Sekundärsymptomatik differenziert. Zenner (1998) setzt dabei den kompensierten Tinnitus mit einem weitgehenden Fehlen einer Sekundärsymptomatik gleich, bei dem der Betroffene die Ohrgeräusche zwar wahrnimmt, sich dadurch jedoch nicht wesentlich beeinträchtigt fühlt. Der dekompenzierte Tinnitus ist demgegenüber durch einen hohen Leidensdruck, massive Auswirkungen auf private und berufliche Lebensbereiche sowie deutliche sekundäre Symptome wie Hilflosigkeitsgefühle, Verzweiflung, Schlaf- und Konzentrationsstörungen, Angst und Depressionen gekennzeichnet. Verschiedene Studien zeigten, dass die dekompenzierte Tinnitusbelastung signifikant mit dem Auftreten komorbider depressiver Störungen und Angststörungen korreliert. Neben psychischen Symptomen tragen auch assoziierte sensorische Probleme wie Hörminderung, Beeinträchtigung des Sprachverständnisses und des Richtungshörens oder Hyperakusis zur Dekompensation des Tinnitusleidens bei (Pilgramm et al., 1999). Zudem konnte nachgewiesen werden, dass ein dekompenziertes Tinnitusleiden zu deutlich erhöhten Krankheits- und Sozialkosten führen kann.

In verschiedenen epidemiologischen Studien aus dem englischsprachigen Raum zeigten sich Prävalenzraten von 10 bis 14,5 Prozent für anhaltenden Tinnitus beziehungsweise von 0,5 bis 5

Prozent für sehr schwer belastenden Tinnitus (Davis & El Refaie, 2000). Für Deutschland konnten in einer repräsentativen Untersuchung der Deutschen Tinnitus-Liga e.V. ähnliche Prävalenzraten gezeigt werden (Pilgramm et al., 1999). Danach hatten 13 Prozent der Bevölkerung bereits irgendwann in ihrem Leben Tinnitus für länger als fünf Minuten während zwei Prozent der Bevölkerung unter einem chronischen und schwer beeinträchtigenden Tinnitus litten.

Aufgrund der Vielzahl möglicher physiologischer und psychophysiologischer Tinnitusursachen existiert kein eindeutiges und global anwendbares Tinnitusmodell (Goebel, 2003). Vielmehr wurden verschiedene mehrdimensionale Tinnitusmodelle entwickelt, um der Differenziertheit des Tinnitus gerecht zu werden und eine Grundlage für die verschiedenen Behandlungsansätze zu bilden. Auf der Basis der theoretischen Modelle wurden verschiedene Behandlungsansätze entwickelt. Die Wahl eines adäquaten Behandlungsansatzes ist dabei abhängig vom zeitlichen Verlauf und Schweregrad des Tinnitus.

Zur Behandlung des Tinnitus schlagen die von der ADANO entwickelten Richtlinien vor, bereits beim subakuten Tinnitus ein erstes Counselling durchzuführen (www.hno.org/adano/leitlinien.htm). Allerdings wird dies in der tatsächlichen Versorgung kaum realisiert. Das Fehlen einer frühzeitigen Beratung und Aufklärung kann wesentlich zur Dekompensation der Tinnitusbelastung beitragen. Patienten mit dekompensiertem Tinnitus fühlen sich durch die Ohrgeräusche in verschiedenen Lebensbereichen stark beeinträchtigt, was zu einer verstärkten Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen sowie vermehrten Arbeitsunfähigkeitszeiten und damit zu höheren Gesundheitskosten führen kann (Brandes et al., 2006; Jäger et al., 2005 und 2006). Kognitiv-behaviorale Ansätze, deren Wirksamkeit zur Reduktion der Tinnitusbelastung zwar durch verschiedene Studien nachgewiesen werden konnte (Martinez-Devesa et al., 2007), werden bisher meist ausschließlich bei chronischem Tinnitus eingesetzt. Gerade für die Behandlung des akuten oder subakuten Tinnitus fehlen entsprechende Behandlungsangebote. Soll eine Dekompensation des Tinnitus mit den daraus resultierenden persönlichen wie auch gesundheitsökonomischen Folgen vermieden werden, so ist eine Intervention in einem frühen Stadium der Tinnitusmanifestation erforderlich.

Rahmenbedingungen der Studie

Im Rahmen der vom BMBF geförderten Studie, die in Kooperation mit der Abteilung Klinische Psychologie und Psychotherapie (Prof. Dr. B. Kröner-Herwig) der Universität Göttingen durchgeführt wird, untersuchen wir, inwieweit Programme zur Sekundärprävention einer Dekompensation der Tinnitusbelastung entgegenwirken können. Dazu wurden zwei medienbasierte Frühinterventionen sowie ein Gruppen-training für Patienten im Akut- oder Subakutstadium entwickelt. In der randomisiert-kontrollierten Studie sollen die verschiedenen Trainingsprogramme hinsichtlich der Wirksamkeit im Vergleich zu einer Kontrollbedingung evaluiert werden. Mit Hilfe der entwickelten Trainings soll die Anzahl von Patienten, die ein dekompensiertes Tinnitusleiden entwickeln reduziert und damit langfristig die Höhe der Gesundheitskosten verringert werden. Zudem soll mit der Kurzintervention für die Patienten bereits im Akutstadium ein adäquater Behandlungsansatz angeboten werden.

Der Schwerpunkt der Intervention liegt auf der Vermittlung von Krankheitsinformationen sowie Anleitungen zum Selbstmanagement. In der Göttinger Arbeitsgruppe konnten bereits positive Er-

gebnisse zum Einsatz von Kurz-Counselling und Selbstmanagement-Ansätzen bei Tinnituspatienten belegt werden (Kröner-Herwig et al., 2003).

Inhalte und Ablauf der Studie

Die Intervention sieht vier Arme vor. In der ersten Bedingung werden Selbstmanagementanleitungen über eine Broschüre, in der zweiten Bedingung über ein Internetportal dargeboten. Die dritte Bedingung sieht ein Gruppentraining zum Selbstmanagement vor. In der Kontrollgruppe werden allgemeine Krankheitsinformationen zu Tinnitus sowie zum Hörsystem vermittelt. Die drei aktiven Treatments sind dabei inhaltlich ähnlich aufgebaut und enthalten vier Module.

Im ersten Modul „Eduktion“ steht die Vermittlung von Informationen im Vordergrund. Dabei werden die Patienten über Tinnitus, den eigentlichen Hörvorgang, Modelle zur Tinnituserstehung und -aufrechterhaltung sowie therapeutische Angebote und deren wissenschaftliche Fundierung informiert. Wesentliches Element ist hierbei auch die Aufklärung über eine adäquate Hörversorgung.

Im zweiten Modul „Veränderungsziele und Aufmerksamkeit“ werden – abgeleitet aus den ätiologischen Modellen – mögliche Veränderungsziele für die Patienten vorgestellt. Zudem wird die Rolle der Aufmerksamkeit bei der Tinnituswahrnehmung und -bewältigung erläutert. Des Weiteren werden mögliche praktische Übungen zur Aufmerksamkeitslenkung vorgestellt, die die Patienten selbstständig planen und durchführen sollen. Mittels Wochenprotokollen, in denen Ziele, Umsetzung und Belohnungen notiert werden, soll die Motivation der Patienten erhöht werden.

Das dritte Modul „Gedanken und Bewertungen“ umfasst eine Edukation zur Rolle von dysfunktionalen und funktionalen Gedanken und Bewertungen im Umgang mit den Ohrgeräuschen. Auch hier werden praktische Übungen zur Änderung von Bewertungen dargestellt, die die Patienten bearbeiten sollen. Zudem werden die Patienten im Rahmen des Moduls über die Wichtigkeit von Entspannung informiert. Um ein Entspannungsverfahren selbstständig zu erlernen, erhalten die Patienten eine schriftliche bzw. gesprochene Anleitung.

Im vierten Modul „Gesundheitsförderung“ werden verschiedene weitere Strategien vorgestellt, die beim Umgang mit Tinnitus hilfreich sind und zu einer allgemeinen Gesundheitsförderung beitragen. Dazu zählen beispielsweise die Aufnahme sportlicher Aktivitäten oder das Berücksichtigen von „Schlaf-Regeln“. Zudem wird das entwickelte Selbstmanagementprogramm zusammengefasst und die Patienten werden dazu ermutigt, eigene Schwerpunkte zu setzen und praktische Übungen durchzuführen.

Wenn eine Wirksamkeit der verschiedenen Trainingsprogramme nachgewiesen werden kann, sollen von beiden Studienzentren Schulungen z.B. in HNO-Arztpraxen durchgeführt werden. Des Weiteren wird eine Publikation des Manuals zur Durchführung der Gruppenintervention angestrebt, um dies einem breiten Anwenderspektrum zugänglich zu machen. Angestrebt wird damit die Einbindung der Selbstmanagementintervention und der Gruppenintervention in HNO- und psychosomatische Abteilungen, Tageskliniken/Ambulanzen sowie größere HNO-Praxen. Durch die Implementierung einer psychosomatischen Frühintervention könnte die derzeit bestehende Lücke zwischen Akut- und Reha-Versorgung geschlossen werden.

Unter Berücksichtigung der üblichen Drop-out-Raten sollen insgesamt ca. 310 Tinnitusbetroffene rekrutiert werden, die an einer der Trainingsbedingungen teilnehmen. Bis zum aktuellen Zeitpunkt konnten 80 Tinnitusbetroffene in die Studie aufgenommen werden. Das Projekt wird insgesamt über einen Zeitraum von drei Jahren gefördert.

■ Projektleitung: Kröner-Herwig, Birgit (Prof. Dr.), Abteilung Klinische Psychologie und Psychotherapie, Georg-August-Universität Göttingen, Jäger, Burkard (PD Dr.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Lenarz, Thomas (Prof. Dr.), Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Krauth, Christian (PD Dr.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung; Förderung: BMBF

Weitere Forschungsprojekte

Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen und von Diabetes mellitus durch Gesundheitsförderung übergewichtiger Auszubildender

■ Projektleitung: Angerer, Peter (PD Dr.), Institut für Arbeits- und Umweltmedizin, LMU München, Gündel, Harald (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schmidt, Hans-Ludwig (Prof. Dr.), Sozialpädagogik und Gesundheitspädagogik, Katholische Universität Eichstätt, Stork, Joachim (Dr. med.), Arbeits- und Umweltmedizin, Gesundheitswesen Audi AG, Hilla, Wolfgang (Dr. med.), Arbeits- und Umweltmedizin, Gesundheitswesen Audi AG; Förderung: BKK Audi und BMBF (Förderschwerpunkt Präventionsforschung)

Multimodales Gesundheitsförderungsprogramm für Langzeitarbeitslose in Maßnahmen zur Förderung der beruflichen und sozialen Integration (MFI)

■ Projektleitung: Angerer, Peter (PD Dr.), Institut für Arbeits- und Umweltmedizin, LMU München
Mitarbeiter: Gündel, Harald (Prof. Dr.), Limm, Heribert (Dr. phil. Dipl.-Psych.), TU München, Heinmüller, Mechthild (Dr. med.), Institut für Arbeits- und Umweltmedizin, LMU München; Kooperationspartner: AOK Bayern, Nürnberg, Ethno-Medizinisches Zentrum e.V., Hannover, Forschungsinstitut Betriebliche Bildung gGmbH, Nürnberg; Förderung: DLR

Der Einfluss lebensverändernder Ereignisse beim Verlauf des Mammakarzinoms

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried (Prof. Dr.), Medizinische Soziologie, Neises, Mechthild (Prof. Dr. Dr.), FB Psychosomatische Frauenheilkunde; Förderung: Fortführung nach DFG-Förderung GE 1167/1-2

Empowerment of lung transplant patients and their relatives by a multimodal resource-activating behavioural training programme - a randomized controlled study

■ Projektleitung: Gündel, Harald (Prof. Dr.), Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.), Institut für Sportmedizin, Dierich, Martin (Dr.), Klinik für Pneumologie
Koordination: Bronisch-Holtze, Janina (Dipl.-Psych.); Kooperationspartner: Institut für Sportmedizin; Klinik für Pneumologie; Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), Klinik Fallingbostal, Bad Fallingbostal; Förderung: IFB

Prävention stressbedingter Gesundheitsschäden in einem Industriebetrieb - eine randomisierte Interventionsstudie bei Männern mit erhöhtem Risiko

■ Projektleitung: Gündel, Harald (Prof. Dr.), Angerer, Peter (PD Dr.), Institut für Arbeits- und Umweltmedizin, LMU München; Kooperationspartner: Nater, Urs (Dr.), Psychologisches Institut der Universität Zürich, Siegrist, Johannes (Prof. Dr.), Institut für Medizinische Soziologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, MAN Nutzfahrzeuge AG; Förderung: BMBF (Förderschwerpunkt Präventionsforschung), MAN Nutzfahrzeuge AG

Bewegung und Entspannung bei Patientinnen mit Mammakarzinom

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr.), Klinik für Rehabilitationsmedizin, Neises, Mechthild (Prof. Dr. Dr.), FB Psychosomatische Frauenheilkunde; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft

Das ‚Night Eating Syndrom‘ - Einfluss auf die Blutzuckereinstellung, Validierung eines Fragebogens und Prävalenzschätzung in einem großen Kollektiv diabeteskranker Patienten

■ Projektleitung: Jäger, Burkard (PD Dr.); Mitarbeiter: Schwandt, Barbara (Dipl.-Psych.)

Bedingungen der Tragehäufigkeit und des Nutzens einer Noiserversorgung bei chronischem Tinnitus

■ Projektleitung: Jäger, Burkard (PD Dr.), Mitarbeiter: Magdu, Nora; Kooperationspartner: Lesinski-Schiedat, Anke (Prof. Dr.), Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, AOK Niedersachsen; Förderung: AOK Niedersachsen

Schlankheitswunsch und Körperbild als Risikofaktor der Bulimia nervosa im europäischen Vergleich

■ Projektleitung: Jäger, Burkard (PD Dr.)

A Stepwise Psychotherapy Intervention for Reducing Risk in Coronary Artery Disease (SPIRR-CAD) – a Randomised Controlled Trial. Multizenterstudie zur Untersuchung des Effektes einer Psychotherapie auf die depressive Symptomatik bei KHK-Patienten

■ Projektleitung: Waller, Christiane (PD Dr.); Kooperationspartner: Hauptstudienzentrum: Universitätskliniken Göttingen und Köln, Weitere Studienzentren: Universitätskliniken Berlin, Dresden, Freiburg, Heidelberg, Mainz, München, Klinikum Nürnberg; Förderung: DFG

Psychosoziale Prädiktoren für gelingende Adaptation nach Lebendnierenspende

■ Projektleitung: Künsebeck, Hans-Werner (Prof. Dr.), Schwarz, Anke (Prof. Dr.), Nephrologie, Muthny, Fritz A. (Prof. Dr. Dr.), Institut für Medizinische Psychologie, Universitätsklinikum Münster

Influence of early postnatal experiences on lung maturation

■ Projektleitung: Stephan, Michael (Dr.), Schmiedl, Andreas (Prof. Dr. Dr.), Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie; Förderung: SFB 587

Verlaufsuntersuchung von Dipeptidylpeptidase 4 (DPP4) und Neuropeptid Y (NPY) im Plasma von Patienten mit Angststörungen.

■ Projektleitung: Gündel, Harald (Prof. Dr.), Stephan, Michael (Dr.); Kooperationspartner: von Hörsten, Stephan (Prof. Dr.), Franz-Penzoldt-Zentrum, Experimentelle Therapie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, Probiodrug AG, Halle/Saale

Originalpublikationen

Geyer S, Noeres D, Mollova M, Sassmann H, Prochnow A, Neises M. Does the occurrence of adverse life events in patients with breast cancer lead to a change in illness behaviour? Support.Care Cancer 2008;16(12):1407-1414

Göbber J, Gündel H, Henniger S, Machleidt W, Kimil A. Migration : Kulturelle Besonderheiten bei somatoformen Störungen. PID 2008;9(3):265-271

Gündel H, Valet M, Sorg C, Huber D, Zimmer C, Sprenger T, Tölle TR. Altered cerebral response to noxious heat stimulation in patients with somatoform pain disorder. Pain 2008;137(2):413-421

Heinecke K, Weise C, Schwarz K, Rief W. Physiological and psychological stress reactivity in chronic tinnitus. J.Behav.Med. 2008;31(3):179-188

Henniger S, Guendel H. Somatoformer Schmerz und Neurobiologie - ein Update. Ärztl Psychother Psychosom Med 2008;3:157-165

Henniger S, Gündel H. Psychosomatik und Neurobiologie - ein Update. Psychotherapie im Dialog 2008;9(3):277-282

Jäger B. Körperbildstörungen bei Patienten mit Essstörungen - klinische Bedeutung und Messung. Pädiatrische Praxis 2007/2008;(71)295-305

Kämmerer W, Lempa W. Beziehungsgeflechte: Clashes oder Interaktionen zwischen den Generationen? Niedersächsisches Ärzteblatt 2008;81(8):20-24

Sack M, Hofmann A, Wizelman L, Lempa W. Psychophysiological Changes During EMDR and Treatment Outcome. Journal of EMDR Practice and Research 2008;2:239-246(8)

Sack M, Lempa W, Steinmetz A, Lamprecht F, Hofmann A. Alterations in autonomic tone during trauma exposure using eye movement desensitization and reprocessing (EMDR)-Results of a preliminary investigation. J.Anxiety Disord. 2008;22(7):1264-1271

Valet M, Gündel H, Sprenger T, Sorg C, Muhlau M, Zimmer C, Henningsen P, Tölle TR. Patients with pain disorder show gray-matter loss in pain-processing structures: a voxel-based morphometric study. Psychosom.Med. 2009;71(1):49-56

Weise C, Heinecke K, Rief W. Biofeedback-based behavioral treatment for chronic tinnitus: results of a randomized controlled trial. J.Consult.Clin. Psychol. 2008;76(6):1046-1057

Weise C, Heinecke K, Rief W. Stability of physiological variables in chronic tinnitus sufferers. Appl. Psychophysiol.Biofeedback 2008;33(3):149-159

Übersichtsarbeiten

Neises M. Psychooncologic aspects of breast cancer. Breast Care 2008;3(5):351-356

Weidner K, Neises M, Rauchfuß M. Psychosomatische Grundversorgung in der Frauenheilkunde: Bedeutung und Chance. Frauenarzt 2008;49(7):616-620

Buchbeiträge, Monografien

Hiller KH, Waller C, Haase A, Jakob PM. Magnetic resonance of mouse models of cardiac disease. In: Hofmann F, Schwaiger M, Semmler W. [Hrsg.]: Handbook of Experimental Pharmacology : Molecular Imaging II.-Berlin, Heidelberg:Springer-Verlag, 2008.-S.245-257

Jäger B. Soziokulturelle Aspekte der Essstörungen. In: Herpertz S. [Hrsg.]: Handbuch Essstörungen und Adipositas : mit 21 Tabellen.-Heidelberg:Springer Medizin, 2008.-S.75-81

Jäger B. Psychosomatische Diagnostik. In: Ernst A, Freesmeyer WB, Jäger B. [Hrsg.]: Funktionsstörungen im Kopf-Hals-Bereich : für Mediziner und Zahnmediziner; 23 Tabellen.-Stuttgart u.a.: Thieme, 2008.-S.69-72

Jäger B, Schmid-Ott G. Psychosomatische Modelle und Behandlungen. In: Ernst A, Freesmeyer WB, Jäger B. [Hrsg.]: Funktionsstörungen im Kopf-Hals-Bereich : für Mediziner und Zahnmediziner; 23 Tabellen.-Stuttgart u.a.: Thieme, 2008.-S.107-129

Neises M. Psychosomatische Gynäkologie. In: Rudolf G, Henningsen P. [Hrsg.]: Psychotherapeutische Medizin und Psychosomatik : ein einführendes Lehrbuch auf psychodynamischer Grundlage; 21 Tabellen.-6., neu bearb. Aufl.-Stuttgart u.a.: Thieme, 2008.-S.260-267-(Klinische Psychologie und Psychiatrie)

Neises M, Ploeger A. Störung der Geschlechtsidentität: Transsexualismus. In: Wollmann-Wohlleben V, Nagel-Brotzler A, Kentnich A. [Hrsg.]: Psychosomatisches Kompendium der Frauenheilkunde und Geburtshilfe.-München:Marseille, 2008.-S.223-231

Neises M, Siedentopf F. Psychosomatische Störungen in der Gynäkologie. In: Martius P, Sprei F, Henningsen P. [Hrsg.]: Kunsttherapie bei psychosomatischen Störungen.-1. Aufl.-München u.a.: Elsevier, Urban & Fischer, 2008.-S.203-210

Schwarze M, Neises M, Gutenbrunner C. Bewegen und Entspannen: ein bewegungstherapeutisches Rehabilitationsangebot für Frauen mit Brustkrebs. In: Kästner R, Debus G, Rauchfuß M, Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe. [Hrsg.]: Dialog zwischen Klinik und Praxis : Kommunikation zum Nutzen der Patientin; Beiträge zur Jahrestagung 2007 der DGPF. -Frankfurt am Main:Mabuse-Verl., 2008.-S.223-234

Weise C. Tinnitus. In: Martin A. [Hrsg.]: Wie wirksam ist Biofeedback? : eine therapeutische Methode.-1. Aufl.-Bern:Huber, 2009.-S.155-162-(Psychologie Forschung)

Abstracts

2008 wurden 18 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bathe, Katharina (Dr. med.): Einfluss des Hepatozytenwachstumsfaktors (HGF) auf das linksventrikuläre Remodeling: Charakterisierung von Geometrie, Mechanik und Narbenentwicklung mittels der NMR-Technik.

Splett, Inga (Dr. med.): Psychotherapie und psychosomatische Rehabilitation bei Patienten nach schwerem Polytrauma in Abhängigkeit von psychischer Komorbidität.

Insa von Johnn: Einfluss von Geburtsverletzungen und Komplikationen auf psychosomatische Aspekte im Wochenbettverlauf und bis zu einem halben Jahr nach Entbindung.

Stipendien

Waller, Christiane (PD Dr. med.): Linksventrikuläre Hypertrophie und Remodeling unter DPP4 Hemmung : Visualisierung des Neuropeptid Y / Y1-Rezeptorsystems mittels molekularer PET-Bildgebung in vivo. Wedeking-Stiftung.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gündel, Harald (Prof. Dr.): regelmäßige internationale Reviewer-Tätigkeiten, Mitarbeit in der Organisation von internationalen Kongressen.

Klinik für Augenheilkunde

■ **Direktor: Prof. Dr. Rolf Winter**

Tel.: 0511 / 532-3060 • E-Mail: augenklinik@mh-hannover.de

Forschungsprofil

Entsprechend den hohen Belastungen der klinischen Aufgaben orientiert sich die Forschung überwiegend am patientennahen Auswerten, diagnostischen Verbesserungen und neuen Operationsverfahren.

Im Vordergrund stehen zzt. die Weiterentwicklung der lamellierenden Hornhauttransplantationen, wobei Teilersatz des Gewebes, vor allem der inneren Endothelschichten, vorgenommen werden. Zusätzlich soll auch eine Stabilisierung der Hornhaut bei Keratokonus oder nach operativen Lasereingriffen durch biochemische Verfestigung des Kollagens erreicht werden.

Die neueren Möglichkeiten der Stabilisierung einer Makuladegeneration durch Medikamenteninstillation werden hier klinisch getestet, Verlaufsbeobachtungen erstellt und auch neue Medikation zur intraokularen Anwendung überprüft. Im Vordergrund steht hierbei Untersuchung zur Toxizität der bisher eingesetzten Medikamente sowie der Langzeitverläufe.

Forschungsprojekte

„Steigerung der Verfügbarkeit von Gewebe-Transplantaten durch Umsetzung innovativer Prozessierungssysteme“

Anstelle der jährlich allein in Deutschland erforderlichen 7.000 - 8.000 Keratoplastiken können mangels Spendergewebe nur 4.000 - 5.000 durchgeführt werden. Die Gesamtsituation von zur Verfügung gestellten Gewebetransplantaten soll verbessert werden, indem durch innovative Prozessierung und Schneidetechnik die Gesamtmenge der Transplantationen erhöht wird.

Augenhornhäute werden in der Regel hoch standardisiert in Hornhautbänken aufbewahrt und als Scheibchen von ca. 12 mm Durchmesser an die jeweilige Klinik zur Transplantation versandt. Bei den neuen Techniken der Lamellären Keratoplastik ist jedoch nur eine Schicht der Hornhaut notwendig. Sofern es gelingt Gewebe für solche Eingriffe bereits in der Gewebebank vorzuschneiden, kann ggf. die verbleibende Hornhaut für eine weitere Operation genutzt werden. Nicht selten könnten dann mehrere Spender von einem Transplantat profitieren. Zudem entfielen die Gewebepreparation beim Operateur, welches auf der Abnehmerseite erhebliche logistische Vorteile bietet. Darüber hinaus würde erstmals eine Qualitätskontrolle nach Lamellation ermöglicht.

Seit wenigen Jahren hat die sog. Femtosekunden-Lasertechnologie (FST) im Bereich der refraktiven Hornhautchirurgie eindrucksvoll demonstriert, mit welcher Präzision und Flexibilität Hornhautgewebe am Patienten geschnitten werden kann. Grundsätzlich sind derartige Systeme auch für die Präpa-

ration in einer Hornhautbank einsetzbar. Jedoch birgt diese Option zwei Nachteile. Zum einen sind die Geräte auf die Behandlung von Patienten optimiert. Zahlreiche Optionen und Sicherheitsbestimmungen machen die Systeme für eine Gewebepreparation in einer Augenbank unverhältnismäßig teuer. Darüber hinaus ist eine integrierte Bildgebung (basierend auf optischer Kohärenztomographie (OCT) in das Lasersystem dringend erforderlich, um eine für den Patienten optimale Schnittgeometrie in das Transplantat zu ermöglichen. Die Firma Rowiak GmbH hat bereits ein sog. Laser-Mikrotom entwickelt, welches grundsätzlich die Anforderung an ein kompaktes, und preiswertes System für die Hornhautpreparation erfüllt und darüber hinaus bereits eine Bildgebung mittels OCT ermöglicht. Im Rahmen des Vorhabens soll ein Laser-Mikrotom an die Bedürfnisse eines Hornhaut-Preparationssystems angepasst werden und die Möglichkeiten und Vorteile der lasergestützten Hornhautpreparation umgesetzt werden.

Durch das Projekt sollen die Prozesse und Verfahren entwickelt werden, die es möglich machen, Gewebe für lamelläre Hornhauttransplantationen schon in der Gewebekbank zuzuschneiden. Somit kann die Transplantatverfügbarkeit erhöht werden. Da die neuen lamellären Keratoplastiktechniken zunehmend als Operationsmethode Anwendung finden, könnten hiermit in Hannover die Verfahren für Schnitt, Konfektionierung, Verpackung gesetzt werden. Seitens der DGFG würden zudem alle Hornhäute des Netzwerks der 13 Hornhautbanken in Deutschland die für solche OP-Techniken gedacht sind in Hannover prozessiert werden.

■ Projektleitung: Dr. L. Blomberg; Förderung: Land Niedersachsen

Weitere Forschungsprojekte

Organkultivierung von tief stromal lamellierenten humanen Hornhäuten

■ Projektleitung: Blomberg, Lutz (Dr. med.)

UVB cross linking der humanen Hornhaut: Indikationen, Veränderung der Operationsweisen, klinische Ergebnisse und experimentelle Gewebeanalyse

■ Projektleitung: Blomberg, Lutz (Dr. med.)

Untersuchungen zur multifokalen Stimulation von visuell evozierten Potentialen

■ Projektleitung: Schattmann, Katrin (Dr. med.); Kooperationspartner: Winter, Rolf (Prof. Dr. med.), Meyer, Michael W. (Dr. med.), Gockeln, Roland (Dr. med.)

In vitro Analyse der Toxizität von Bevacizumab auf kultivierte Endothelzellen der Hornhaut

■ Projektleitung: Meyer, Michael W. (Dr. med.); Kooperationspartner: Dryja, Dominika, Brunotte, Inez (Dr. med.), Winter, Rolf (Prof. Dr. med.)

Analyse der Toxizität von Ranibizumab (Lucentis) auf kultivierte humane Hornhautendothelzellen

■ Projektleitung: Meyer, Michael (Dr. med.); Kooperationspartner: Bauer, K.

Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) im Kammerwasser von Patienten mit einem Pseudoexfoliationsglaukom

■ Projektleitung: Meyer, Michael (Dr. med.); Kooperationspartner: Zinelis, Konstantinos (Dr. med.)

Immunhistochemischer Nachweis von PAI-1 in kultivierten humanen Tenon-Fibroblasten

■ Projektleitung: Meyer, Michael (Dr. med.)

Vergleich der Wirksamkeit von Duotrav zu einer drei- bzw. vierfachen Glaukomtherapie

■ Projektleitung: Meyer, Michael (Dr. med.)

Originalpublikationen

Teschner M, Neuburger J, Gockeln R, Lenarz T, Lesinski-Schiedat A. „Minimized rotational vestibular testing“ as a screening procedure detecting vestibular areflexy in deaf children: screening cochlear implant candidates for Usher syndrome type I. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 2008;265(7):759-763

Weiß S, Brunotte I, Winter R, Meyer MW. Interferon-assoziierte Retinopathie. *Augenspiegel* 2008;10:36

Übersichtsarbeiten

Brunotte I, Haubitz B, Winter R, Meyer MW. Differenzialdiagnose bei glaukomatösen Gesichtsfeldausfällen. *Klin.Monatsbl.Augenheilkd.* 2008;225(2):169-172

Meyer MW. Augeninnendruckbeeinflussende Fehlregulationen bei Glaukompatienten - Beteiligung des Fibrinolysesystems und Transforming Growth Factor beta. *Search on glaucoma* 2008

Abstracts

2008 wurden 11 Abstracts publiziert.

Promotionen

von Meltzer, Cornelia-Annegret (Dr. med.): Intra-vitreale Applikation von Triamcinolon Acetat zur

Behandlung exsudativer Makulopathien verschiedener Ätiologien.

Scholz, Jens-Peter (Dr. med.): Untersuchung zur Stimulus-Geometrie und der Nachweis artifizierlicher Gesichtsfelddefekte mit dem multifokal visuell evozierten Potential.

Eichler-Wallishauer, Birte (Dr. med.): Validitätsprüfung der Aderhautschichtdickenmessung mittels hochfrequentem Untraschall bei Gesunden sowie erste Ergebnisse bei Patienten mit vaskulären Systemerkrankungen.

Träger, Iris-Carola (Dr. med.): Normwerterhebung des Blau/Grün-Bereichs im 4 Gesichtsfeld mit dem HMC-Anomalskop (Oculus, Wetzlar).

Schattmann, Katrin (Dr. med.): Untersuchungen zur multifokalen Stimulation von visuell evozierten Potentialen.

Fischer, Eva-Maria (Dr. med.): Der farbpigmentproben test Roth 28-hue (E) desaturiert und das Heidelberger MCA (Moreland-Gleichung) in der Diagnostik erworbener Farbsinnstörungen durch die periphere arterielle Verschlusskrankheit mit und ohne einer koronaren Herzkrankheit.

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde

■ Direktor: Prof. Dr. Thomas Lenarz

Tel.: 0511 / 532-6565 • E-Mail: lenarz.thomas@mh-hannover.de • www.hno-mhh.de

Forschungsprofil

Die Klinik für HNO-Heilkunde ist international führend in der Hörforschung. Das Forschungsspektrum umfasst die Ursachen, die Diagnostik und Therapie von Hörstörungen aller Art. Von besonderer Bedeutung ist das Gebiet der funktionellen Wiederherstellung des Hörvermögens durch auditorische Implantate. Dazu zählen die Cochlea-Implantate bei Ausfall des Innenohrs, die zentral auditorischen Implantate im Bereich von Mittelhirn und Hirnstamm bei neuraler Taubheit und die implantierbaren Hörgeräte bei Mittel- und Innenohrschwerhörigkeit. Damit einher gehen Arbeiten zur Regeneration des Innenohrs, der lokalen Pharmakotherapie von Hörstörungen, die Entwicklung neuartiger Gehörknöchelchenprothesen und die Signalverarbeitung im auditorischen System. Diese Arbeiten werden grundlegend fundiert durch physiologische Untersuchungen zur Auswirkung von Hörstörungen auf die Entwicklung und Funktion des auditorischen Systems einschließlich der Plastizität. Mit den Laboratories of Experimental Otology (LEO), dem Verbundinstitut für Audioneurotechnologie und Nanobiomaterialien (VIANNA) und dem Hörzentrum Hannover als Ort für klinisch bezogene Forschung und klinische Studien in Kooperation mit der Industrie bildet die Klinik für HNO-Klinik die gesamte Innovationskette von der Grundlagenforschung über die Translationsforschung zur klinischen Forschung und Produktentwicklung ab. In Zusammenarbeit mit den international führenden Herstellern können so Ergebnisse der Grundlagenforschung in neuartige Methoden umgesetzt und verwertet werden. Zu nennen sind hier neuartige Cochlear Implant Elektroden zur Hörerhaltung bei partieller Taubheit, das auditorische Mittelhirnimplantat sowie physiologisch basierte Sprachverarbeitungsalgorithmen. Produkte können anschließend unmittelbar in klinischen Studien auf ihre Wertigkeit für die klinische Versorgung einschließlich der potentiellen Verbesserung überprüft werden. Basis dafür ist das weltweit größte Programm für implantierbare Hörhilfen (Cochlea-Implantat, implantierbare Hörgeräte) mit einer großen Zahl von Patienten. Aus diesem Bereich stammen eigene Entwicklungen wie moderne Sprachverarbeitungsalgorithmen, non-invasive und invasive Methoden der Hördiagnostik. Die Klinik ist ebenfalls an vorderster Front bei der Neuentwicklung moderner Operationsverfahren angesiedelt. Die computer- und roboterassistierte Chirurgie wird es zukünftig erlauben, unter Verwendung aktiver Elektrodensysteme eine atraumatische Insertion von Reizelektroden und mechanischen Aktuatoren in dem Bereich des Innenohrs und des zentralen Hörsystems vorzunehmen. Hierzu zählen auch neuartige Verfahren der Stimulation von Innenohr und Hörsystemen auf optoakustischer und Laserbasis. In dem Bereich der Tumorforschung ist die Klinik führend auf dem Gebiet der In-vivo-Differenzierung von Geweben und Zellen sowie dem lasergesteuerten gezielten Gewebeabtrag. Im Bereich der Nasennebenhöhlenchirurgie werden degradable Stents zur permanenten Belüftung des Nasennebenhöhlensystems entwickelt. Die Forschung ist eingebettet in zahlreiche Forschungsverbünde. Hierzu

zählen der Sonderforschungsbereich 599 Biomedizintechnik (Sprecher: Prof. Dr. Th. Lenarz), der SFB Transregio 37 „Mikro- und Nanosysteme in der Medizin“, das Exzellenzcluster Hearing and its disorders zusammen mit der Universität Oldenburg, das Schwerpunktprogramm der DFG 1124 Navigation und Robotik, das EU-Projekt NanoEar, der BMBF Forschungsverbund Sehendes Skalpell, der BMBF Innovationswettbewerb atraumatische CI-Elektrode und das BMBF Projekt Gentle CI.

Forschungsprojekte

Neuartige Anregung von Innenohr und Hörnerv durch optische Stimulation

Durchgeführte Arbeiten:

1. Ermittlung geeigneter Anregungsparameter im Tiermodell
2. Untersuchung der Auslenkung der Basilarmembran bei optoakustischer Stimulation
3. Insertionsstudie

Ca. 10 – 12 % der Bevölkerung in Industrienationen leiden unter einer behandlungs-bedürftigen Schwerhörigkeit, die große Mehrzahl davon weist eine Innenohrschwerhörigkeit auf. Ursächlich ist eine Schädigung der äußeren, bei höhergradigem Hörverlust auch der inneren Haarzellen. Während die inneren Haarzellen für die Reizweiterleitung der afferenten Hörnervenfaser verantwortlich sind, verstärken und filtern die äußeren Haarzellen die passive Wanderwelle so, dass eine frequenzselektive Anregung innerer Haarzellen und damit eine wesentliche Vergrößerung des Dynamikbereiches sowie eine Verbesserung der Frequenzdiskrimination resultieren. Beides sind wichtige Grundlagen des Sprachverstehens auch im Störgeräusch. Bei Schädigung der äußeren Haarzellen kommt es neben einem Verlust an Sensitivität (Schwellenanhebung) zu einem Diskriminationsverlust auf Grund der amplitudengeminderten und abgeflachten passiven Wanderwelle.

Mit konventionellen Hörgeräten und implantierbaren Hörgeräten mit Ankopplung an die Gehörknöchelchenkette oder die Perilymphe gelingt es nur unvollständig, durch Vorverarbeitung und Verstärkung des akustischen Eingangssignals diese funktionellen Ausfälle zu kompensieren, da die Verstärker- und Filterfunktion der äußeren Haarzellen dadurch nicht ersetzt werden können. Eine Alternative zu den mechanischen und elektrischen Stimulations-Strategien ist die Aktivierung des peripheren Hörorgans mittels Laser-Licht. Diese Form von Energie lässt sich besser als die mechanische und elektrische Energie-Formen fokussieren und hat somit das Potential die erwünschte frequenzspezifische Aktivierung der Cochlea zu erzielen. Weiterhin laufen Insertionsstudien zur Untersuchung des Insertionstraumas bei unterschiedlichen Laserfasern. Durch geeignete Beschichtungsverfahren soll die Reibung bei Einführung in die Cochlea deutlich reduziert werden.

Ziel des Projektes ist somit der Funktionsersatz äußerer Haarzellen durch eine räumlich- und damit frequenzselektive lasergestützte Anregung des Innenohrs. Durch Verwendung eines intracochleären optischen Faserbündels (Abb. 1) soll ein Optoakustisches-Cochlea-Implantat realisiert werden, das die Frequenzselektivität und Sensitivität der Cochlea grundsätzlich wiederherzustellen vermag. Durch Positionierung direkt unter der Basilarmembran können die laserinduzierten Druckwellen zu einer

räumlich definierten Auslenkung definierter Basilmembranabschnitte führen.

Bisher existieren keine systematischen Untersuchungen über die Erzeugung von laserinduzierten Schwingungen in der Cochlea zu diesem Zweck.

Ergebnisse und Diskussionen Tierexperimentelle Untersuchungen an der Meerschweinencochlea belegen die grundsätzliche Machbarkeit dieses Stimulationsprinzipes. Dabei wurden Laserlichtfasern in die Meerschweinencochlea eingeführt und Stimuli unterschiedlicher Intensität verwendet. Die dadurch ausgelösten neuronalen Antworten des Hörnerven und der aufsteigenden Hörbahn (Abb. 2) konnten durch Ableitung von Potenzialen nachgewiesen werden. Zum Nachweis der frequenzspezifischen Aktivierung wurden aus dem Bereich des Colliculus inferior direkte Ableitungen mit penetrierenden Elektroden vorgenommen.



Abb. 1: Graphische Darstellung des Optoakustischen Cochlea Implantates

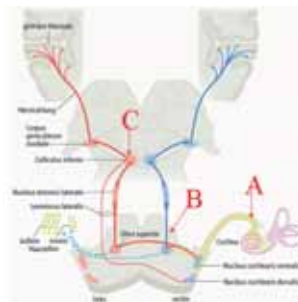


Abb. 2: Graphische Darstellung des Hörsystems mit der Markierung des Stimulationsortes der Cochlea(A) und der Ableitpositionen: Hirnstamm-potentiale (B) und Colliculus inferior(C).

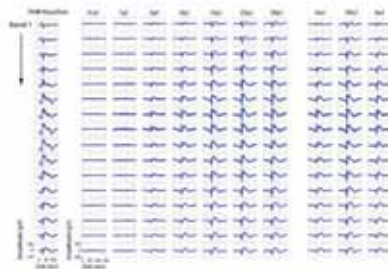


Abb. 3: Ableitung der lokalen Feldpotentiale im IC mit unterschiedlichen Pulsintensitäten.

Die Aktivierung des Inferioren Colliculus (IC) konnte bei Stimulation mit Pulsintensitäten von 3 bis 30 μJ wiederholbar evoziert und registriert werden (Abb. 3). Die Amplitude der evozierten Signale stieg mit steigender Pulsintensität. Eine Sättigung konnte ab ca. 12 μJ registriert werden. Die maximale Intensität, die wir applizierten war 30 μJ . Die Amplituden der lokalen Feldpotentiale im IC auf 6 μJ vor und nach Applikation von 30 μJ zeigten keinen wesentlichen Unterschied. Die Stimulation mit 30 $\mu\text{J}/\text{cm}^2$ erwies sich vorerst als nicht toxisch (keine objektiverbaren Veränderungen der Amplituden auf 6 $\mu\text{J}/\text{cm}^2$ vor und nach Stimulierung mit 30 $\mu\text{J}/\text{cm}^2$). Die durch die optische Anregung der Cochlea induzierten Hirnstamm-potentiale und lokalen Feldpotentiale im IC (Abb. 3) waren stabil bei

Stimulation über 30 Minuten und hatten ein Input/Output- Funktionsverhalten, das der akustischen Stimulation gleicht.

Die Antworten waren mit denen bei akustischer Stimulation des Innenohrs vergleichbar. Auch bei Langzeitstimulation ließ sich keine Schädigung des Innenohres nachweisen.

Die Ergebnisse zeigen die grundsätzliche Machbarkeit der optischen Stimulation des Innenohres mit Laserlicht im sichtbaren Bereich. Mit steigender Pulsintensität nahm die Antwortamplitude zu. Zurzeit werden weitere geeignete Anregungsparameter ermittelt sowie ein geeigneter Applikator entwickelt, um reversible und ortsselektive Drucktransienten in der Cochlea zu erzeugen.

Die laufende Arbeit konzentriert sich auf die Untersuchung der Stimulationsmechanismen (thermoelastische Expansion, direkte photonische Stimulation, direkte Stimulation der Hörnervenfasern) sowie auch die Verbesserung der frequenzselektiven Anregung. Dazu wurden verschiedenen Messaufbauten realisiert, die eine Direktbeobachtung der induzierten Schwingungsvorgänge an der Basilarmembran des Versuchstieres bei gleichzeitiger elektrophysiologischer Registrierung erlauben, an isolierten inneren Haarzellen der Meerschweinchen Cochlea sollen mit Hilfe der Patch-Clamp-Methode die induzierten bionalen Transduktionsvorgänge untersucht werden

Die erforderlichen anatomischen und schwingungsphysikalischen Untersuchungen am humanen Felsenbein, die physiologischen und morphologischen Untersuchungen an lebenden isolierten äußeren Haarzellen, an Cochleaexplantaten sowie in-vivo Untersuchungen im Tierexperiment dienen zur Untersuchung der Mechanismen der optoakustischen Stimulation cochleärer Strukturen einerseits, der Bestimmung von Parametern für eine sichere sowie effektive ein- und mehrkanalige optoakustische Stimulation andererseits.

Endziel ist die Entwicklung eines optischen Cochlea-Implantates zur frequenzselektiven Anregung des Innenohres mit funktioneller Herstellung des cochleären Verstärkers und zusätzliche Möglichkeit der direkten Nervenzellanregung, ähnlich wie bei Elektrohörstimulation.

Mit Hilfe der seit Juli 2007 bestehenden DFG Finanzierung des „Transregio 37“, gelang es uns unsere Arbeits-Hypothese im Tiermodell zu bestätigen. Die Arbeiten erfolgten in Zusammenarbeit mit den Kollegen des Laser Zentrums Hannover und des Instituts für Quantenoptik der Leibniz Universität Hannover. Wir demonstrierten, dass die Aktivierung der zentralen auditorischen Bahnen durch Stimulation der Cochlea mittels NdYag Laser-Pulse möglich ist.

Ausblick: Zur Aufklärung des Stimulationsmechanismus werden Patch-Clamp-Untersuchungen sowie Laser-Doppler-Messungen in unserem Labor erfolgen.

Weitere Untersuchungen sind jedoch notwendig, um die Folgen einer Langzeitstimulation sowie der höheren Energien zu ermitteln. Welche Wellenlängen und Energien die optimale Stimulationsstrategie für ein Optoakustisches-Cochlea-Implantat bietet, ist Gegenstand unserer weiter geplanten Arbeiten.

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof.Dr.med) Mitarbeiter: Reuter, G. (Prof.Dr.); Wenzel, G. (Dr.); Balster, S.; Neuheiser, A.; Lim, H. (PhD); Zhang, K; Kooperationspartner: Lubatschowski, A. (Prof.Dr.rer.nat.), Laserzentrum Hannover; Ertmer, B. (Prof.Dr.rer.nat.), Institut für Quantenoptik, Leibniz Universität Hannover; Klee, D. (Prof.Dr.rer.nat.), Institut für Makromolekulare Chemie, RWT Aachen; Pau, H. (Prof. Dr.med.), HNO-Klinik der Universität Rostock; Förderung: DFG, SFB Transregio 37, Teilprojekt A5

Weitere Forschungsprojekte

Optimised Electrode Neural Interfaces

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Reuter, G. (Prof. Dr.); Reich, U. (Dr.); Paasche, G. (Dr.); Wissel, K. (Dr.); Sasse S.; Förderung: DFG SFB 599, Projekt D2

Auditory Nerve Implant (ANI) Project

■ Projektleitung: Lenarz, M. (PD Dr.); Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Reuter, G. (Prof. Dr.); Lim, H.H. (Dr.); Pietsch, M. (Dr.); Calixto, R. (M.Sc.), Scheper, V. (Dr.); Neuheiser, A. (Dipl.); Förderung: Promotionsprogramm Hören im ZSN

Auditory Midbrain implant (AMI); Animal Studies

■ Projektleitung: Lenarz, M. (PD Dr.); Mitarbeiter: Lim, H.H. (Dr.); Reuter, G. (Prof. Dr.); Calixto R. (M. Sc.), Neuheiser, A. (Dipl.); Lenarz, T. (Prof. Dr. med.), Samii, A. (Prof. Dr. med.), INI; Förderung: SFB 599, Projekt D2

Auditory Midbrain implant (AMI); Clinical Study in NF2 Patients.

■ Projektleitung: Lenarz, M. (PD Dr.); Mitarbeiter: Lim, H.H. (Dr.); Joseph, G. (Dipl. Mat.); Rost, U. (Dipl. Päd.); Lenarz, T. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Shannon, B. (Ph.D.), House Ear Institute, Los Angeles; Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sidney

Funktionelle und elektrische Stimulation peripherer Nerven mit Hilfe implantierbarer BION®-Mikrostimulatoren

■ Projektleitung: Leinung, M. (Dr.); Mitarbeiter: Salcher, R. (Dr.); Majdani, O. (Dr.); Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Förderung: Alfred-Mann-Foundation, Valencia California

Oberflächenstrukturierte Cochlea-Implant-Elektroden

■ Projektleitung: Stöver, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Paasche, G. (Dr.); Scheper, V. (Dr.); Oberbandscheid R.; Calixto, R. (M.Sc.); Kooperationspartner: Laserzentrum Hannover; Cochlear Technology Centre; Förderung: DFG SFB 599, Projekt T1; Fa. Cochlear Ltd., Sidney

Nanopartikelbeschichtete Cochlear-Implant-Elektrode zur Steuerung des Zellwachstums und Verhinderung der Biofilmbildung

■ Projektleitung: Stöver, T. (Prof. Dr.); Schmitz, K.-P. (Prof. Dr.-Ing. habil.), Universität Rostock; Barcikowski, S., Laserzentrum Hannover; Mitarbeiter: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Paasche, G. (Dr.); Scheper, V. (Dr.); Ceschi, P.; Rösl, C.; Berkingali, N.; Förderung: DFG, Transregio 37, Projekt C4

Hybrid-L-Elektrode zur Hörerhaltung und elektroakustischen Stimulation

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Pesch, J. (Dipl. Ing); Stöver, T. (Prof. Dr.); Büchner, A. (Dr.); Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Schüssler, M. (Dipl.- Ing); Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sidney

Entwicklung einer individualisierten atraumatischen Cochlear-Implant-Elektrode aus Formgedächtnislegierung

■ Projektleitung: Majdani, O. (Dr.); Mitarbeiter: Rau, T. (Dipl. Ing); Leinung, M. (Dr.); Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Heimann, B. (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Robotik; Ortmaier, T. (Prof. Dr.), Deutsche Zentrum für Luft- und Raumfahrt e.V.; Förderung: BMBF-Innovationswettbewerb Medizintechnik

Drug Delivery – Modifikation einer Cochlea Implantat Elektrode zum Zwecke der Substanzapplikation in die Cochlea

■ Projektleitung: Stöver, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Paasche, G. (Dr.); Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sidney

Evaluation eines neu entwickelten Elektrodenrähgers mit variablem Kontaktabstand

■ Projektleitung: Büchner, A. (Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr. med.); Förderung: Fa. MedEl; Innsbruck

The Auditory Midbrain Implant (AMI): Concept to Clinical Trials

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, M. (Dr.); Lim, H. (Dr.); Reuter, G. (Prof. Dr.); Battmer, R.D. (Prof. Dr.); Reich, U. (Dr.); Paasche, G. (Dr.); Scheper, V. (Dr.); Joseph, G. (Dipl. Mat.); Neuheiser, A. (Dipl.); Calixto, R. (M.Sc.); Pesch, J. (Dipl.-Ing.); Kooperationspartner: Samii, M. (Prof. Dr.), INI; Samii, A. (Prof.Dr.), INI; Patrick, J. (Prof.), Cochlear Ltd. Australia; Anderson, D. (PhD), Cochlear Ltd. Australia; Pflingst, B. (PhD), University of Michigan; Förderung: DFB, SFB 599 Teilprojekt D2; NIH NIDCD Grants - Maryland, USA; Cochlear Ltd. Australia

Stimulation of the Inner Ear via a CSF Jiggler

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Teschner, M. (Dr.); Mojallal, H. (Dipl. Ing.); Pesch, J. (Dipl.-Ing.); Kooperationspartner: Lupin, A., University Vancouver; Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sidney

Stammzelltechnologie im Innenohr

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Stöver, T. (Prof. Dr.); Wissel, K. (Dr.); Warnecke, A. (Dr.); Wenzel, G. (Dr.); Gross, (PD Dr.); Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D2 und Q

Elektrische Stimulation von kultivierten Spiralganglienzellen

■ Projektleitung: Stöver, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Paasche, G. (Dr.); Berkingali, N.; Förderung: DFG, SFB 599, Cochlear Ltd, Sidney

Einfluss transfizierter Fibroblasten auf kultivierte Spiralganglienzellen

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Stöver, T. (Prof. Dr.); Warnecke, A. (Dr.); Wissel, K. (Dr.); Sasse, S.; Gross, (PD Dr.); Förderung: DFG, SFB 599

Drug Delivery – Wirkung von BDNF in Kombination mit chronischer elektrischer Stimulation

■ Projektleitung: Stöver, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Paasche, G. (Dr.); Scheper, V. (Dr.); Förderung: Fa. Cochlear Ltd, Sidney

Chronische elektrische Stimulation, Nanoparticle-based Therapy of Inner Ear Disorders

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Stöver, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Scheper, V. (Dr.); Wolf, M.; Wissel, K. (Dr.); Kooperationspartner: Partner des EU-Projektes; Förderung: EU-Projekt NanoEar

Wirkung neurotropher Faktoren auf Spiralganglienzellen in Zellkulturexperimenten

■ Projektleitung: Stöver, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Berkingali, N.; Paasche, G. (Dr.); Warnecke, A. (Dr.); Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sidney

Erarbeitung optimaler Parameter zur Verbesserung des Überlebens und Neuritenwachstums kultivierter Spiralganglienzellen mittels elektrischer Stimulation

■ Projektleitung: Diensthuber, M. (Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Stöver, T. (Prof. Dr.); Warnecke, A. (Dr.); Scheper, V. (Dr.); Erfurt, P. (BTA); Förderung: HilF

Untersuchungen der Effekte einer unterschweligen elektrischen Stimulation in Kombination mit BDNF auf Spiralganglienzellen ertaubter Meerschweinchen

■ Projektleitung: Stöver, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Scheper, V. (Dr.); Paasche, G. (Dr.); Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. Cochlear Ltd. Sidney

Zielgerichtete, stammzellvermittelte Haarzellenregeneration im Innenohr

■ Projektleitung: Stöver, T. (Prof. Dr.); Hoffmann, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Warnecke, A. (Dr.); Wissel, K. (Dr.); Sasse, S.; Wenzel, G. (Dr.); Förderung: SFB 599, Projekt D2

Entwicklung und Evaluation von Sprachverarbeitungsstrategien für Auditory Midbrain Implantate

■ Projektleitung: Lim, H.H. (Dr.); Büchner, A. (Dr.); Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sidney

Entwicklung und Evaluation von Sprachverarbeitungsstrategien unter besonderer Berücksichtigung der Tonhöhenwahrnehmung (place-pitch) bei Cochlea-Implantat Patienten (fortgesetzt aus 2007)

■ Projektleitung: Büchner, A. (Dr.); Förderung: Fa. Advanced Bionics, Valencia, Los Angeles

Entwicklung und Evaluation einer neuen Sprachverarbeitungsstrategie MP3000 (vormals PACE)

■ Projektleitung: Büchner, A. (Dr.); Förderung: Fa. Cochlear Ltd. Sidney

Untersuchung der postoperativen Impedanz nach Cochlea-Implantation mit Oberflächenbehandelten Elektroden

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.); Mitarbeiter: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Assmann, J.; Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sidney

Vergleich der Testergebnisse von Patienten zwischen verschiedenen Elektrodengenerationen

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Stöver, T. (Prof. Dr.); Paasche, G. (Dr.); Wieland, S.; Förderung: Fa. Cochlear

Physikalische Funktionalisierung von Cochlea-Implantaten

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Reuter, G. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Reich, U. (Dr.); Stöver, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Cochlear Ltd. Sydney; Chichkov, B. (Prof. Dr. rer. nat.), Laserzentrum Hannover; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D2

Chemische Funktionalisierung von Cochlea –Implantaten

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Reuter, G. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Reich, U. (Dr.); Stöver, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Cochlear Ltd. Sydney; Menzel, (Prof. Dr. rer. nat), Uni Braunschweig; HZI Braunschweig; Institut für technische Chemie der Universität Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 599

Entwicklung des binauralen Hörsystems bei Cochlea implantierten Patienten

■ Projektleitung: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Rühl, S. (Dipl. Päd.); Giourgas, A. (Dipl. Päd.)

Hybrid-L-Elektrode: Klinische Studie zur Hörerhaltung und elektroakustischen Stimulation bei Cochlea-Implantation

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Stöver, T. (Prof. Dr.); Büchner, A. (Dr.); Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. Cochlear

Studie: Einfluss des Eingangsdynamikbereiches von Cochlea Implantaten auf die Sprachverständlichkeit bei Störlärm

■ Projektleitung: Büchner, A. (Dr.); Mitarbeiter: Haumann, S. (Dipl. Ing.); Yassaman, Khajehnouri; Förderung: Fa. Advanced Bionics, Valencia, Los Angeles

Systematische Evaluation des Musikhörens bei CI-Trägern

■ Projektleitung: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Willenborg, K. (Dr.); Förderung: Fa. MedEl, Innsbruck

Untersuchung von spontanen Impedanzänderungen bei CI-Elektroden: Ursachen und resultierende Veränderungen der Elektrodenoberflächen

■ Projektleitung: Neuburger, J. (Dr.); Mitarbeiter: Büchner, A. (Dr.); Kooperationspartner: Krause, M. (Dr.), IfW, Leibniz Universität Hannover

Untersuchungen von tauben Kindern auf vestibuläre Störungen / M.Usher-Screening

■ Projektleitung: Neuburger, J. (Dr.); Teschner, M. (Dr.)

Indikationsstellung und Optimierung des Anpassungsprozesses von Hörgeräten und Cochlea-Implantaten

■ Projektleitung: Büchner, A. (Dr.); Hohmann, V. (Dr.), Uni Oldenburg; Mitarbeiter: Haumann, S. (Dipl. Ing.); Kooperationspartner: Herzke, T, Hörtech Oldenburg; Disitz, Th., Hörtech Oldenburg; Förderung: Audiologie Initiative Niedersachsen

Bedeutung aller MRT in der Cochlea-Implantat-Voruntersuchung

■ Projektleitung: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Willenborg, K. (Dr.); Kooperationspartner: Götz, F. (Dr.), Neuradiologie

Musik und CI

■ Projektleitung: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Rühl, S. (Dipl. Päd); Kreibohm, K. (Dipl. Päd.); Förderung: Rotary Club Hannover Luisenhof

Entwicklung neuer Sprachverarbeitungsstrategien und Anpassmethoden für resthörige Patienten mit einem Hybrid-L Cochlea-Implantat System

■ Projektleitung: Büchner, A. (Dr.); Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sidney

Entwicklung eines Remote-Fitting Konzepts mit zugehöriger Software für die Fernanpassung von Cochlea-Implantat Patienten

■ Projektleitung: Büchner, A. (Dr.); Förderung: Fa. Auric; Hannover Impuls (Stadt Hannover); Fa. Cochlear Ltd., Sidney

Bimodale CI- Versorgung bei erwachsenen CI- Patienten im Vergleich zu bilateral- und unilateral-versorgten CI-Patienten

■ Projektleitung: Rühl, S. (Dipl. Päd.)

Randomisierte Phase II- Studie: Einsatz einer TPF-Chemotherapie (Kurzinduktion) vor TPF-Induktion und Radiotherapie mit oder ohne Cetuximab in der Primärtherapie des nur durch Laryngektomie operablen Larynx-/Hypopharynxkarzinoms

■ Projektleitung: Stieve, M. (Dr.); Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Shikhaliyev, M. (Dr.); Kooperationspartner: Dietz, A. (Prof. Dr.), Universität HNO-Klinik Leipzig; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Photodynamische Therapie von Kopf-Hals Tumoren

■ Projektleitung: Stieve, M. (Dr.); Shikhaliyev, M. (Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Entwicklung von Leitlinien zur Behandlung von Tumoren im HNO-Bereich

■ Projektleitung: Stieve, M. (Dr.); Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Tumorzentrum Hannover; Förderung: Tumorzentrum Hannover

Intraoperative Bldgebung bei Kopf-Hals-Operationen

■ Projektleitung: Stieve, M. (Dr.); Mitarbeiter: Durisin, M. (Dr.); Shikhaliyev, M. (Dr.); Haurisa, L. (Dr.); Förderung: Hitachi Medical

Endosonographie bei Eingriffen im Kopf-Hals-Bereich

■ Projektleitung: Stieve, M. (Dr.); Mitarbeiter: Durisin, M. (Dr.); Shikhaliyev, M. (Dr.); Haurisa, L. (Dr.); Förderung: Hitachi Medical

InsertCI: Roboterassistierte und optisch kontrollierte Insertion einer Cochlear Implant Elektrode

■ Projektleitung: Majdani, O. (Dr.); Mitarbeiter: Leinung, M. (Dr.); Rau, T. (Dipl. Ing.); Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bockemeyer, B, Neuradiologie; Heimann, B.; Eilers, H.; Baron, S.; Hussung, A., Leibniz Universität Hannover IfR; Förderung: DFG Schwerpunktprogramm 1124 „Medizinische Navigation und Robotik“; BrainLAB Feldkirchen

„Navigated Mastoidectomy“: Navigationsgestützte Steuerung von aktiven Operationsinstrumenten in anatomischen Risikozonen anhand des Beispiels einer konventionellen Mastoidectomie

■ Projektleitung: Majdani, O. (Dr.); Mitarbeiter: Leinung, M. (Dr.); Rau, T. (Dipl. Ing.); Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Förderung: ICCAS, Leipzig; Karl Storz, Tuttlingen

Untersuchungen des Insertionstrauma von hörerhaltenden CI-Elektroden mittels Mikro-CT und Volumen-CT

■ Projektleitung: Neuburger, J. (Dr.); Mitarbeiter: Shikhaliyev, M. (Dr.); Lenarz, Th. (Prof. Dr.)

Additions-CT als Verlaufsuntersuchung bei destruierenden Felsenbeinprozessen

■ Projektleitung: Neuburger, J. (Dr.); Mitarbeiter: Majdani, O. (Dr.); Durisin, M. (Dr.); Kooperationspartner: Götz, F. (Dr.), Institut für Neuradiologie MHH

Entwicklung einer Planungssoftware für navigationsgesteuerte Eingriffe im Kopf-Halsbereich, iPlan

■ Projektleitung: Majdani, O. (Dr.); Mitarbeiter: Leinung, M. (Dr.), Rau, T. (Dipl. Ing.); Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Heimann, B.; Eilers, H.; Baron, S.; Hussung, A., Leibniz Universität Hannover IfR; Förderung: BrainLAB, Feldkirchen

Klinischer Einsatz des Operationsroboters bei roboterassistierter Cochleostomie

Projektleitung: Majdani, O. (Dr.); Mitarbeiter: Leinung, M. (Dr.); Rau, T. (Dipl. Ing.); Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Heimann, B.; Eilers, H.; Baron, S.; Hussung, A., Leibniz Universität Hannover IfR; Förderung: BrainLAB, Feldkirchen

Navigationsgesteuerte Positionierung von Endosonographiesonden bei Hals-Eingriffen

■ Projektleitung: Majdani, O. (Dr.); Mitarbeiter: Leinung, M. (Dr.); Rau, T. (Dipl. Ing.); Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Overhoff, FH Gelsenkirchen; Förderung: Hitachi Deutschland

Sicherheit von Cochlea Implantaten bei 3 T MRT Bildgebung sowie Artefakte in der Bildgebung

■ Projektleitung: Majdani, O. (Dr.); Mitarbeiter: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Leinung, M. (Dr.); Rau, T. (Dipl. Ing.); Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Förderung: MedEl, Innsbruck Österreich; INI Hannover

Einsatz der OCT Bildgebung zur medizinischen Nahfeldnavigation

■ Projektleitung: Mitarbeiter: Majdani, O. (Dr.); Kooperationspartner: Reitmeier, E. (Prof. Dr.); Heilmann, B. (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Verbund: Cochlearimplantat-Versorgung – Resthöreerhaltende, minimal-traumatische Implantat-Versorgung durch steuerbare Form-Gedächtnis-Elektroden (TV1)

■ Projektleitung: Majdani, O. (Dr.); Heilmann, B. (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover; Lenarz, T. (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

„OCT-kontrollierte fs-Laserablation zur Tumorchirurgie in Risikobereichen“

■ Projektleitung: Leinung, M. (Dr.); Mitarbeiter: Daemgen, M. (Dr.); Majdani, O. (Dr.); Schwab, B. (PD Dr.); Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Laserzentrum Hannover; Förderung: Förderung im Rahmen des BMBF-geförderten Verbundprojektes „Femtonik – Sehendes Skalpell“ (Verbundleitung Fa. Rowiak, Hannover)

Mikroskopgestützte Tumorgrenzenerkennung mittels 5-ALA induzierter Fluoroskopie (Blau 400)

■ Projektleitung: Leinung, M. (Dr.); Mitarbeiter: Schwab, B. (PD Dr.); Majdani, O. (Dr.); Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Förderung: Carl Zeiss Meditec, Oberkochen

Mikroskopgestützte Quantifizierung der Perfusion von Osler-Knötchen und andere vaskulopathisch bedingte Raumforderungen in Kopf- und Halsbereich mittels Indocyanin-Grün-Fluoreszenzsystem (IR 800)

■ Projektleitung: Leinung, M. (Dr.); Mitarbeiter: Schwab, B. (PD Dr.); Majdani, O. (Dr.); Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Förderung: Carl Zeiss Meditec, Oberkochen

Multiphotonmikroskopie zur Gewebedifferenzierung und Entwicklung eines intraoperativen Einsatz

■ Projektleitung: Leinung, M. (Dr.); Heisterkamp, A. (Prof. Dr.), Laserzentrum Hannover; Förderung: DFG, SFB Transregio 37, Q2

Ausbau und Weiterentwicklung eines Kompetenzzentrums Hören / Translationsforschung (Audiologie Initiative Niedersachsen)

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kollmeier, B. (Prof. Dr.), Oldenburg; Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kultur Niedersachsen

Bewertung der Aussagefähigkeit klinisch audiologischer Diagnoseverfahren und Optimierung des Diagnose-Inventars (Audiologie Initiative Niedersachsen)

■ Projektleitung: komm. Haumann, S. (Dipl. Ing.); Brand, Th. (Dr.), Oldenburg; Kooperationspartner: Meyer, R., Uni Oldenburg; Bisitz, Th., Hörtech Oldenburg; Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kultur Niedersachsen

Neufassung des hno-ärztlichen Begutachtungsprozesses des Hörvermögens (Audiologie Initiative Niedersachsen)

■ Projektleitung: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Wagener, K. (Dr.), Oldenburg; Kooperationspartner: Universität Oldenburg; Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kultur Niedersachsen

Modellbasierte Optimierung der individuellen akustischen Hörgeräte-Anpassung (Audiologie Initiative Niedersachsen)

■ Projektleitung: Mojallal, H.; Blau, M. (Prof. Dr.), Oldenburg; Mitarbeiter: Teschner, M. (Dr.); Kooperationspartner: Fachhochschule Oldenburg/Ostfriesland/Westfalen; Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kultur Niedersachsen

Modellbasiert Hörsysteme „Verfahren zur Anpassung von technischen Hilfen

■ Projektleitung: Mojallal, H.; Kooperationspartner: Kollmeier, B. (Prof. Dr.), Universität Oldenburg; Förderung: BMBF Projekt, Teilprojekt Teil 3

Stellenwert der Multifrequenztympanometrie in der Mittelohrdiagnostik

■ Projektleitung: Stieve, M. (Dr.); Kooperationspartner: Winter, M.; Förderung: Fa. Auric

Gacyclidine als alternative Tinnitus-Therapie

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Stöver, T. (Prof. Dr.); Schwab, B. (PD Dr.); Wenzel, G. (Dr.); Braun, M. (Dr.); Voigt, H. (Dr.); Förderung: LOM; Fa. Neurosystem, Valencia, Los Angeles

Tinnilec

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Schwab, B. (PD Dr.); Wenzel, G. (Dr.); Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. Neurelec

Tinnitus-Therapie mittels akustischer Modulation zentraler neuronaler Netzwerke

■ Projektleitung: Tass, P. (Prof. Dr.); Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Wenzel, G. (Dr.); Mojallal, H. (Dipl. Ing.); Kooperationspartner: Tass, P. (Prof. Dr.) - Forschungszentrum Jülich; Freund, H.J. (Prof. Dr.), INI Hannover; Förderung: LOM; Forschungszentrum Jülich

Ergebnisse der Hörrehabilitation mit Hirnstamm Implantate bei Neurofibromatose Typ 2 Patienten

■ Projektleitung: Lenarz, M. (Dr.); Mitarbeiter: Joseph, G. (Dipl. Mat.); Rost, U. (Dipl. Päd.)

Ergebnisse der Hörrehabilitation mit Hirnstamm Implantate bei Non-Tumor Patienten

■ Projektleitung: Lenarz, M. (Dr.); Mitarbeiter: Joseph, G. (Dipl. Mat.); Rost, U. (Dip. Päd.)

Entwicklung einer optimierten Gehörknöchelchenprothese

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Behrens, (Prof. Dr.), Institut für Anorganische Chemie, Leibniz Universität Hannover; Müller, (PD Dr.), Helmholtz Institut für Infektionsforschung, Braunschweig; Besdo, S. (Dr. Ing.), Institut für Kontinuumsmechanik, Leibniz Universität Hannover; Mitarbeiter: Stieve, M. (Dr.); Kooperationspartner: Brandes, G. (Dr.), Institut für Zellbiologie und Elektronenmikroskopie, MHH; Abraham H.-G. (Dr.) HZI; Förderung: DFG, SFB 599, TP D1

Innenohrmikrowandler zur Anregung der Perilymphe bei Schwerhörigkeit

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Gatzen, H. (Prof. Dr.), Institut für Mikrotechnologie, Leibniz Universität Hannover; Mitarbeiter: Reuter, G. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Einzelantrag

Funktionelle Evaluation von Mittelohrprothesen im Felsenbeinmodell

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Mojallal, H.; Stieve, M. (Dr.); Förderung: DFG, SFB 599, TP 1

Biofimbildung auf Implantatoberflächen

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof. Dr.), Stieve, M. (Dr.); Müller, P. (Prof.); Mitarbeiter: Schöne, J.; Förderung: DFG, SFB 599

Entwicklung eines Mittelohrimplantates mit akustisch angepasstem Dämpfungsverhalten

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Stieve, M. (Dr.); Fa. Horst Scholz GmbH; Wintermantel, E. (Prof.), Lehrstuhl für Medizintechnik Technische Universität München; Förderung: Technologieförderung Nordbayern

Orale Druckentwicklung bei Blasmusikern

■ Projektleitung: Schwab, B. (PD Dr.); Mitarbeiter: Schultze, F., Niedersächsisches Staatrorchester Hannover

Hochgeschwindigkeits-Laryngoskopie bei Bläsern

■ Projektleitung: Schwab, B. (PD Dr.); Kooperationspartner: Schultze, F., Niedersächsisches Staatrorchester Hannover

Endoskopische Untersuchungen zum Ansatzverhalten bei Blasmusikern

■ Projektleitung: Schwab, B. (PD Dr.); Kooperationspartner: Schultze, F., Niedersächsisches Staatrorchester Hannover

Direkte und indirekte Hirndruckmessungen unter oraler Druckbelastung

■ Projektleitung: Schwab, B. (PD Dr.); Kooperationspartner: Schultze, F., Niedersächsisches Staatsorchester Hannover; Lorenz, M., Abt. für Neurochirurgie, MHH; Raymonds, K. (PD Dr.), Anästhesie, MHH

Biofunktionalisierung des Elektroenträgers für optimierte Nerven-Elektroden-Interaktion

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Stöver, T. (Prof. Dr.); Wissel, K. (Dr.); Warnecke, A. (Dr.); Sasse, S.; Kooperationspartner: Hoffmann, (PD Dr.); Gross, (PD Dr.); Förderung: SFB 599 D2

Nanotechnology-based targeted drug delivery using the inner ear as a model target organ

■ Projektleitung: Stöver, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Scheper, V. (Dr.); Wissel, K. (Dr.); Souvik Kar; Wolf, M.; Förderung: EU-Projekt NanoEar

Analyse der Sprachentwicklung bei CI versorgten Kindern zu Entwicklung Norm-Skala der altersabhängigen Sprachentwicklung bei CI Kindern

■ Projektleitung: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: CIC Hannover

Untersuchung zur Sprachentwicklung von Patienten mit sequentieller double-array CI Versorgung bei Kindern

■ Projektleitung: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: CIC Hannover

Untersuchung zur Entwicklung des Hör-Sprachvermögens bei Patienten mit Auditorischer Neuropathie / Perisynaptischer Audiopathie

■ Projektleitung: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.)

Untersuchung der Sprachentwicklung bei Kindern nach a) simultaner CI Versorgung b) sequentieller Versorgung

■ Projektleitung: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: CIC Hannover

Schwerhörigkeit und deren Versorgung bei Patienten nach dem 40. Lebensjahr

■ Projektleitung: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Strauss-Schier, A. (Dipl. Päd.)

Untersuchung zur Auditorischen Wahrnehmungs- und Verarbeitungsstörung (AVWS) bei normalhörenden und schwerhörigen Kindern

■ Projektleitung: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: CIC Hannover

Outcome bei erwachsenen CI Patienten nach prälingualer Ertaubung

■ Projektleitung: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Rost, U. (Dipl. Päd.); Kooperationspartner: CIC Hannover

Outcome nach Reimplantation bei CI Patienten unabhängig vom Lebensalter

■ Projektleitung: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.)

Bewertung der Rehabilitationstherapie bei CI Patienten in spezialisierten Kliniken

■ Projektleitung: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.)

Stimulation apikaler Strukturen in der Cochlea über ein spezielles Double Array Cochlea-Implantat

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Büchner, A. (Dr.); Böhm, M.; Förderung: Fa. Cochlear

Cochlea-Implantation bei einseitiger Taubheit

■ Projektleitung: Büchner, A. (Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, Th. (Prof. Dr. med.); Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. Advanced Bionics

Degradable Nasennebenhöhlenstents aus Magnesium

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Stieve, M. (Dr.); Kooperationspartner: Behrens, (Dr.), Institut für Anorganische Chemie, Leibniz Universität Hannover; Müller, (PD Dr.), Helmholtz Institut für Infektionsforschung Braunschweig; Besdo, S. (Dr. Ing.), Institut für Kontinuumsmechanik, Leibniz Universität Hannover; Brandes, G. (Dr. rer. nat.), Institut für Zellbiologie und Elektronenmikroskopie, MHH; Abraham, H.-G. (Dr. rer. nat.), HZI; Förderung: DFG SFB 599

Originalpublikationen

ASKRA (Arbeitsgemeinschaft für Schadelbasis- und kraniofaziale Chirurgie der Dtsch Ges f HNO Kopf- u Halschirurgie), Bumm K, Federspil PA, Klenzner T, Majdani O, Raczkowsky J, Strauss G, Schipper J. Update in der navigiert kontrollierten und mechatronisch assistierten Kopf-Hals-Chirurgie in Deutschland. HNO 2008;56(9):908-915

Berkingali N, Warnecke A, Gomes P, Paasche G, Tack J, Lenarz T, Stöver T. Neurite outgrowth on cultured spiral ganglion neurons induced by erythropoietin. Hear.Res. 2008;243(1-2):121-126

Brendel M, Buechner A, Krueger B, Frohne-Buechner C, Lenarz T. Evaluation of the Harmony soundprocessor in combination with the

speech coding strategy HiRes 120. Otol.Neurotol. 2008;29(2):199-202

Büchner A, Nogueira W, Edler B, Battmer RD, Lenarz T. Results from a psychoacoustic model-based strategy for the nucleus-24 and freedom cochlear implants. Otol.Neurotol. 2008;29(2):189-192

Buechner A, Brendel M, Krüger B, Frohne-Büchner C, Nogueira W, Edler B, Lenarz T. Current steering and results from novel speech coding strategies. Otol.Neurotol. 2008;29(2):203-207

Burmeister HP, Bisdas S, Baltzer PA, Schwab B, Becker H. Three-dimensional imaging of active and passive middle ear prostheses using multislice

- computed tomography. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 2008;32(2):304-312
- Busby PA, Battmer RD, Pesch J. Electrophysiological spread of excitation and pitch perception for dual and single electrodes using the Nucleus Freedom cochlear implant. *Ear Hear.* 2008;29(6):853-864
- Capelle HH, Nakamura M, Lenarz T, Brandis A, Haubitz B, Krauss JK. Cavernous angioma of the geniculate ganglion. *J.Neurosurg.* 2008;109(5):893-896
- Dämgen M, Schwab B, Lenarz T, Leinung M. One-dimensional measurements of physiological movements of the jugular region using optical coherence tomography. *Medical Laser Application* 2008;23(4):196-201
- Diensthuber M, Götz F, Länger F, Lenarz T, Lenarz M. Extra- and intracranial dumbbell-shaped hemangiopericytoma. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 2008;265(4):481-484
- Diensthuber M, Potinius M, Rodt T, Stan AC, Welkoborsky HJ, Samii M, Schreyögg J, Lenarz T, Stöver T. Expression of bcl-2 is associated with microvessel density in olfactory neuroblastoma. *J.Neurooncol.* 2008;89(2):131-139
- Durisin M, Arnoldner C, Stöver T, Lenarz T, Lesinski-Schiedat A. Audiological performance in cochlear implanted patients deafened by meningitis depending on duration of deafness. *Eur.Arch. Otorhinolaryngol.* 2008;265(4):381-388
- Hahn A, Stöver T, Paasche G, Gomez P, Löbler M, Sternberg K, Rohm H, Schmitz KP, Barcikowski S. Bioactive nanocomposites from laser ablation in liquids adapted to cell specific concentration levels. *Biomaterialien* 2008;9(3/4):124
- Hussong A, Rau T, Eilers H, Baron S, Heimann B, Leinung M, Lenarz T, Majdani O. Conception and Design of an Automated Insertion Tool for Cochlear Implants. 2008;5593-5596
- Krueger B, Joseph G, Rost U, Strauss-Schier A, Lenarz T, Buechner A. Performance groups in adult cochlear implant users: speech perception results from 1984 until today. *Otol.Neurotol.* 2008;29(4):509-512
- Labadie RF, Noble JH, Dawant BM, Balachandran R, Majdani O, Fitzpatrick JM. Clinical validation of percutaneous cochlear implant surgery: initial report. *Laryngoscope* 2008;118(6):1031-1039
- Lenarz T, Müller-Deile J. Hören in der Kindheit. *Z Audiol* 2008;47(1):5
- Lesinski-Schiedat A, Lenarz T. Tinnitus. *MMW Fortschr.Med.* 2008;150(12):37
- Lim HH, Lenarz T, Anderson DJ, Lenarz M. The auditory midbrain implant: effects of electrode location. *Hear.Res.* 2008;242(1-2):74-85
- Lim HH, Lenarz T, Joseph G, Battmer RD, Patrick JF, Lenarz M. Effects of phase duration and pulse rate on loudness and pitch percepts in the first auditory midbrain implant patients: Comparison to cochlear implant and auditory brainstem implant results. *Neuroscience* 2008;154(1):370-380
- Mack KF, Leinung M, Stieve M, Lenarz T, Schwab B. Clinical feasibility test on a minimally invasive laser therapy system in microsurgery of nerves. *Minim Invasive Ther.Allied Technol.* 2008;17(5):292-299
- Majdani O, Bartling SH, Leinung M, Stöver T, Lenarz M, Dullin C, Lenarz T. A true minimally invasive approach for cochlear implantation: high accuracy in cranial base navigation through flat-panel-based volume computed tomography. *Otol. Neurotol.* 2008;29(2):120-123
- Majdani O, Bartling SH, Leinung M, Stöver T, Lenarz M, Dullin C, Lenarz T. Navigationsgeführte

- minimal-invasive Cochlea-Implantation: Untersuchungen am humanen Felsenbein. *Laryngorhinootologie*. 2008;87(1):18-22
- Majdani O, Leinung M, Rau T, Akbarian A, Zimmerling M, Lenarz M, Lenarz T, Labadie R. Demagnetization of cochlear implants and temperature changes in 3.0T MRI environment. *Otolaryngol. Head.Neck.Surg*. 2008;139(6):833-839
- Mazurek B, Stöver T, Haupt H, Gross J, Szczeppek A. Die Entstehung und Behandlung der Presbyakusis: Heutiger Stand und Perspektiven für die Zukunft 2008;56(4):429-435
- Menzel H, Sen A, Reich U, Lenarz T. Screening of polymers to optimize nerve-electrode interaction in cochlear implants. *Biomaterialien* 2008;9(3/4):189
- Nakamura M, Stöver T, Rodt T, Majdani O, Lorenz M, Lenarz T, Krauss JK. Neuronavigational guidance in craniofacial approaches for large (para)nasal tumors involving the anterior skull base and upper clival lesions. *Eur.J.Surg.Oncol*. 2008;DOI: 10.1016/j.ejso.2008.10.011
- Nejadkazem M, Totonchi J, Naderpour M, Lenarz M. Intratympanic membrane cholesteatoma after tympanoplasty with the underlay technique. *Arch.Otolaryngol.Head.Neck.Surg*. 2008;134(5):501-502
- Reich U, Fadeeva E, Gollapudi S, Chichkow B, Klug U, Kling R, Lenarz T, Reuter G. Einfluss der Mikrotopographie auf das in vitro-Aufwuchsverhalten von Fibroblasten. *Biomaterialien* 2008;9(3/4):193
- Reich U, Mueller PP, Fadeeva E, Chichkov BN, Stoeber T, Fabian T, Lenarz T, Reuter G. Differential fine-tuning of cochlear implant material-cell interactions by femtosecond laser microstructuring. *J.Biomed.Mater.Res.B.Appl.Biomater*. 2008;87(1):146-153
- Scheper V, Paasche G, Miller JM, Warnecke A, Berkingali N, Lenarz T, Stöver T. Effects of delayed treatment with combined GDNF and continuous electrical stimulation on spiral ganglion cell survival in deafened guinea pigs. *J.Neurosci.Res*. 2009;87(6):1389-1399
- Steffens T, Lesinski-Schiedat A, Strutz J, Aschendorff A, Klenzner T, Rühl S, Voss B, Wesarg T, Laszig R, Lenarz T. The benefits of sequential bilateral cochlear implantation for hearing-impaired children. *Acta Otolaryngol*. 2008;128(2):164-176
- Stieve M, Hedrich H, Mojallal H, Behrens P, Müller P, Lenarz T. Normative data of multifrequency tympanometry in rabbits. *Lab.Anim*. 2008;42(3):320-325
- Stieve M, Hedrich HJ, Battmer RD, Behrens P, Müller P, Lenarz T. Experimental middle ear surgery in rabbits: a new approach for reconstructing the ossicular chain. *Lab.Anim*. 2009;43(2):198-204
- Stöver T, Paasche G, Lenarz T. Perspectives in Biomaterial Developments for Cochlear Implant Electrodes. *Med J Otol* 2008;4(Suppl.1):99
- Stuehmer C, Essig H, Bormann KH, Majdani O, Gellrich NC, Rucker M. Cone beam CT imaging of airgun injuries to the craniomaxillofacial region. *Int.J.Oral Maxillofac.Surg*. 2008;37(10):903-906
- Teschner M, Kramer S, Donnerstag F, Länger F, Lenarz T, Schwab B. Tuberkulose Otitis media: eine seltene Differenzialdiagnose in Deutschland. *Laryngorhinootologie*. 2008;87(7):503-506
- Teschner M, Neuburger J, Gockeln R, Lenarz T, Lesinski-Schiedat A. „Minimized rotational vestibular testing“ as a screening procedure detecting vestibular areflexy in deaf children: screening cochlear implant candidates for Usher syndrome type I. *Eur. Arch.Otorhinolaryngol*. 2008;265(7):759-763

Torkos A, Wissel K, Warnecke A, Lenarz T, Stöver T. Technical report: laser microdissection and pressure catapulting is superior to conventional manual dissection for isolating pure spiral ganglion fractions from the cochlea. *Hear.Res.* 2008;235(1-2):8-14

van Hoesel R, Böhm M, Pesch J, Vandali A, Battmer RD, Lenarz T. Binaural speech unmasking and localization in noise with bilateral cochlear implants using envelope and fine-timing based strategies. *J.Acoust.Soc.Am.* 2008;123(4):2249-2263

Vogt JC, Brandes G, Ehlert N, Behrens P, Nolte I, Mueller PP, Lenarz T, Stieve M. Free Bioverit(R) II Implants Coated with a Nanoporous Silica Layer in a Mouse Ear Model - A Histological Study. *J.Biomater. Appl.* 2008;DOI: 10.1177/0885328208095469

Vogt JC, Brandes G, Krüger I, Behrens P, Nolte I, Lenarz T, Stieve M. A comparison of different nanostructured biomaterials in subcutaneous tissue. *J.Mater.Sci.Mater.Med.* 2008;19(7):2629-2636

Wenzel GI, Götz F, Lenarz T, Stöver T. HIV-associated cerebral lymphocyte infiltration mimicking vestibular schwannoma. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 2008;265(12):1567-1571

Willenborg KM, Götz F, Klein R, Lenarz T, Stöver T. Tuberkulose in der Glandula parotidea bei HIV-Infektion. *Laryngorhinootologie.* 2008;87(6):420-422

Wissel K, Stöver T, Hofmann NS, Chernajovsky Y, Daly G, Sasse S, Warnecke A, Lenarz T, Gross G, Hoffmann A. Fibroblast-Mediated Delivery of GDNF Induces Neuronal-Like Outgrowth in PC12 Cells. *Otol.Neurotol.* 2008;29(4):475-481

Buchbeiträge, Monografien

Reich U, Fadeeva E, Gollapudi S, Chichow B, Klug U, Kling R, Lenarz T, Reuter G. Auditory Midbrain

Implant: experimental and clinical results. In:Keir J, Moffat D, Sudhoff H. [Hrsg.]:Recent Advances in Otolaryngology.-London:Royal Society of Medicine Press, 2008.-(Recent Advances Series; 8)

Abstracts

2008 wurden 89 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Lenarz, M. (PD Dr.): Auditory Midbrain Implant; A new auditory prosthesis for neural deafness.

Promotionen

Pietsch, M. (Dr.): Die Registrierung der Stapedius-reflex-Schwelle zur Objektivierung der Anpassung eines Cochlea Implantats.

Müller, S. (Dr.): Untersuchung zur Einführung eines flächendeckenden Neugeborenen-Hörscreenings in Deutschland.

Meyer, S.(Dr.):Früherkennung kindlicher Hörsstörungen bei Risikokindern durch Messung von otoakustischen Emissionen und frühen akustisch evozierten Potentialen.

Kramer, F. (Dr.):Differenzielle Genexpression neurotropher Faktoren und deren Korrelaton zum Ki-67-Proliferationsindex im Akustikusneurinom.

Diplome

Hein, P.: Verbesserung der Genauigkeit eines optischen Navigationssystems durch partikelfilterbasierte Objektverfolgung in Endoskopbildern.

Pielawa, L.: Aufbau und Kalibrierung eines Augmented Reality Endoskopie-Systems.

Herzog, A.: Evaluation der Genauigkeit von 3D-Rekonstruktionen aus medizinischen Schlißpräparations-Aufnahmen.

Master

Nzeusseu, F. T.: Untersuchung und Bewertung des Krümmungsverhaltens vorgeformter CI-Elektroden zur Anwendung bei einer automatisierten Insertion.

Wissenschaftspreise

Neuburger, J. (Dr.): Posterpreis der Vereinigung südwestl. HNO-Ärzte „Cochlea Implantate im 1. Lebensjahr - Ergebnisse aus der HNO-Klinik der MHH“.

Vogt, J.: Posterpreis der 79. Jahrestagung der Dt. HNO-Gesellschaft „Gehörknöchelchenimplantat - Einsatz im Mausmodell“.

Scheper, V. (Dr.): Johannes-Zange-Promotionspreis: „Elektrophysiologische und histologische Untersuchungen zum protektiven Effekt von Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor, Brain-Derived Neurotrophic Factor, Dexamethason und Elektrostimulation auf Spiralganglienzellen ertaubter Meerschweinchen“.

Patente

Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Stöver, T. (Prof. Dr.); Barcikowski, S.: Biologisch wirksame Vorrichtung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Stöver, T. (Prof. Dr.); Barcikowski, S.: Internationales Patent Biologisch wirksame Vorrichtung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Rau, T: Apparatus and Systems for Insertion of an implant.

Wenzel, G. (Dr.); Lim, H. (PhD); Lenarz, T. (Prof. Dr. med.); Lubatschowski, H. (Prof. Dr. rer. nat.): 1. Verfahren zur Wiederherstellung des Hörvermögens bei Schwerhörigkeit durch extracochleäre Laser-Stimulation des peripheren Hörorgans/2. Laser-Hörgerät/3. Das Laser aktivierte Mittelohrimplantat/4. Das Laser aktivierte kontaktfreier extracochleäre Perilymphaktuator/5. Das laser aktivierte implantierbare Knochenleitunshörgerät/6. Optical imaging zur Kontrolle und Modulation der Eingangssignale.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Lenarz, Th. (Prof. Dr.): Fachgutachter der DGA; Mitglied Gutachtergremium des BMBF; Fachgutachter für folgende Zeitschriften: „Otolology & Neurotology“; „HNO“; „Laryngo-Rhino-Otologie“; „The Laryngoscope“; „European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck“; „BMC Neurology“; „Acta Otorhinolaryngologica“; Herausgeberschaften: Mitherausgeber der Zeitschrift „Laryngo-Rhino-Otologie“; Beirat „HNO“; Editorial Board „Otolology & Neurotology“; Zeitschrift für „Audiologie“; „Cochlear Implant International“; „European Archives of Otorhinolaryngology“; Mitglied des Editorial Board des „International Advanced Otolology Journal“; Forschungsverbünde: „Sonderforschungsbereich 599 „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen“, Transdisziplinärer SFB in Zusammenarbeit der medizinischen Hochschule Hannover, der Leibniz Universität Hannover und der Tierärztlichen Hochschule Hannover; SFB TR37 „Mikro- und Nanosysteme in der Medizin; EU Projekt „NanoEar“; Exzellenzcluster „Hearing and its disorders“ in Zusammenarbeit mit der Universität Oldenburg; Audiologieinitiative Niedersachsen (Landesförderung); Schwerpunktprogramm 1124 „Navigation und Robotik“; BMBF Verbundprojekt „Sehendes Skalpell“; Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie; Deutsche Gesellschaft für Audiologie (DGA),

AUGENHEILKUNDE, HALS- NASEN- OHRENHEILKUNDE, PHONIATRIE UND PÄDAUDIOLOGIE

Vorstand; European Federation of Audiological Societies (EFAS), Past President; European Skull Base Society (ESBS), Council Member; European Academy of Otology & Neurotology (EAONO); Deutsche Gesellschaft für Stammzellenforschung e.V.; The Politzer Society, Inc; Deutsche Gesellschaft für Schädelbasischirurgie e.V., Vizepräsident.

Klinik für Phoniatrie und Pädaudiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Ptok

Tel.: 0511 / 532-9104 • E-Mail: ptok.martin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/paedaud.htm

Forschungsprofil

Während in früheren Generationen die Unfähigkeit zu manueller Tätigkeit den Krankheitsbegriff wesentlich geprägt hat, so gewinnen heutzutage kommunikative Fähigkeiten zunehmend an Bedeutung. So zeigen die Untersuchungen von Ruben, dass der volkswirtschaftliche Verlust durch eine beeinträchtigte Kommunikationsfähigkeit alleine in den USA jährlich in einer Größenordnung von mehr als 100 Mrd. US\$ liegt. Es hat sich gezeigt, dass unter Arbeitslosen diejenigen besonders schwer in eine Arbeitsstelle zu vermitteln sind, deren sprachliche Kommunikation eingeschränkt ist. Dabei spielen sowohl Beeinträchtigungen der impressiven (Hören) als auch expressiven (Sprache, Sprechen, Stimme) Kommunikation eine Rolle. Ganz unabhängig davon ist es für die Betroffenen und deren Angehörige ein schwerer Schicksalsschlag, wenn durch Hör-, Sprach-, Sprech- oder Stimmstörungen der Informationsaustausch gravierend beeinträchtigt ist. Insbesondere bei kindlichen Hörstörungen kann eine nicht oder zu spät behandelte Hörstörung zu irreversiblen Schäden führen, die nicht nur die Entwicklung auf sprachlicher, sondern auch auf intellektueller, sozialer und emotionaler Ebene bleibend behindert.

Analoges gilt für Schluckstörungen, die bei zunehmendem Lebensalter an Bedeutung gewinnen und die eine hohe Komorbidität sowie eine hohe Mortalitätsrate aufweisen.

Die Abteilung Phoniatrie und Pädaudiologie der MHH hat mit der Vertretung des medizinischen Fachgebietes, das sich mit Kommunikationsstörungen hochspezialisiert auseinandersetzt, die Verpflichtung, die gravierenden Auswirkungen von Kommunikationsstörungen, ihre Diagnostik und die Möglichkeiten der Intervention hinsichtlich ihrer pathophysiologischen Grundlagen zu untersuchen. Wir stellen uns dieser Verpflichtung mit Forschungsprojekten zum Erkenntnisgewinn zu den die Kommunikationsstörungen induzierenden Mechanismen sowie zur Entwicklung rational begründeter Diagnose- und Therapiekonzepte.

Forschungsprojekte

OCT-kontrollierte Mikrochirurgie der Stimmlippe basierend auf fs-Technologie

Die Stimmlippendiagnostik und -chirurgie soll mit einem „sehenden Skalpell“ durchgeführt werden. Speziell für den Einsatz in der Mikrochirurgie der Stimmlippe werden Lasersysteme benötigt, die eine Gewebeabtragung mit einer Genauigkeit in der Größenordnung von wenigen 10 µm ermöglichen.

Das Lasermesser ist ein fs-Lasers, der an ein OCT-System gekoppelt wird. Die Optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein noninvasives neues Verfahren, das ähnlich dem Ultraschallverfahren einen

Einblick in Gewebestrukturen unterhalb der Oberfläche liefert (Abb. 1). Gerade an der Stimmlippe lassen sich die einzelnen Schichten mit der OCT klar voneinander abgrenzen, was für phonochirurgische Eingriffe an der Stimmlippe nutzbar gemacht werden soll.

Der Einsatz der OCT an der Stimmlippe bietet sich aufgrund der Eindringtiefe des Lichtes von bis zu 3 mm an.

In diesem Bereich sollen gutartige Gewebeveränderungen der Stimmlippen abgetragen werden.

Es sollen weiterhin Untersuchungen zu Stimmfrequenzveränderungen durch Spannungsverlust bzw. Spannungserhöhung und Massenerhöhung der Stimmlippe durchgeführt werden.

Durch die präzise und schonende Gewebearbeitung des fs-Lasers gekoppelt mit einer gleichzeitigen bildgebenden Darstellung des Schichtaufbaus der Stimmlippe können gezielte Abtragungen von Stimmlippenveränderungen vorgenommen werden. Das Schwingungsverhalten („body-cover-Modell der Stimmlippe“) wird komplett respektiert. Auf diese Weise kann unter optischer Kontrolle schichtenrespektierend operiert werden. Das Risiko eines phonatorischen Stimmlippenstillstandes, einer Vernarbung der Stimmlippen wird erheblich reduziert. Die Schwingungsfähigkeit der Stimmlippe bleibt so erhalten. Die Stimme wird nicht geschädigt.

■ Projektleitung: Lüerßen, Kathrin (Dr.med.); Kooperationspartner: Laser Zentrum Hannover, Firma Zeiss in Oberkochen, Institut für Quantenoptik der Universität Hannover; Förderung: BMBF

Weitere Forschungsprojekte

Auswirkungen verschiedener Übungsverfahren auf Lese-Rechtschreibkompetenzen

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. h.c.); Förderung: Land Niedersachsen (VW Stiftung)

Originalpublikationen

Kraft M, Lüerssen K, Lubatschowski H, Woenckhaus J, Schöberlein S, Glanz H, Arens C. Schleimhautveränderungen im Kehlkopf: Prädiktionswert neuerer bildgebender Verfahren für eine histologische Diagnose. HNO 2008;56(6):609-613

Ptok A, Berendes K, Grabherr B, Schneeberg J, Wittler M. Phonologische Verarbeitung. Monatsschr Kinderheilk 2008;156(9):860-866

Ptok M. Ungewöhnliche Ursachen einer Biphonation. HNO 2008;56(4):479-483

Ptok M. Chronic cough - diagnostic aspects.. Laryngorhinootologie. 2008;87(7):468-475

Ptok M. Alternative Therapien bei neurogenen Kommunikationsstörungen: wie wirksam sind Relaxationstherapien und Akupunktur? Laryngorhinootologie. 2008;87(12):857-860

Ptok M. Elektrostimulationstherapie bei Patienten mit einseitiger Rekurrensparese. Sprache Stimme Gehör 2008;32(3):110-114

Ptok M, Meisen R. Basale auditorische Funktionen bei Schülerinnen und Schülern der 3. und 4. Jahrgangsstufe. Laryngorhinootologie. 2008;87(4):257-264

Ptok M, Meisen R. Basale auditorische Verarbeitung und Rechtschreibleistungen bei Schülerinnen und Schülern der 3. und 4. Jahrgangsstufe: kann die „rapid auditory deficit“- These bestätigt werden? Klin.Padiatr. 2008;220(2):77-80

Ptok M, Meisen R. Die Fähigkeit, Minimalpaare nachzusprechen, korreliert mit der Rechtschreibleistung. HNO 2008;56(1):73-80

Ptok M, Ptok A. Fortschritte im Grammatikerwerb kleiner Kinder mit einfachen Verfahren abschätzen. HNO 2008;56(4):549, 551-552

Ptok M, Strack D. Electrical stimulation-supported voice exercises are superior to voice exercise therapy alone in patients with unilateral recurrent laryngeal nerve paresis: Results from a prospective, randomized clinical trial. Muscle Nerve 2008;38(2):1005-1011

Ptok M, Strack D. Therapeutische Beeinflussung von Schwingungsirregularitäten durch Elektrostimulationstherapie. HNO 2008;DOI: 10.1007/s00106-008-1828-5

Schwemmler C, Schwemmler U, Ptok M. Autistische Kommunikationsstörungen : aktueller Wissensstand und Bedeutung für HNO-Ärzte. HNO 2008;56(2):169-176

Übersichtsarbeiten

Ptok M, Schwemmler C. Hörgeräteversorgung bei Kindern mit Hörschwierigkeiten trotz eines normalen peripheren Hörvermögens : Erfassung der elterlichen Zufriedenheit. Laryngorhinootologie. 2008;87(1):23-29

Abstracts

2008 wurden 2 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr. h.c.): Schriftleiter von SPRACHE-STIMME-GEHÖR Rubrikherausgeber Phoniatrie / Pädaudiologie der Zeitschrift HNO Beiratsmitglied der Zeitschrift „Sprachheilarbeit“.

Klinik für Kieferorthopädie

■ Direktor: Prof. Dr. Rainer Schwestka-Polly

Tel.: 0511 / 532-4846 • E-Mail: schwestka-polly.rainer@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/
kieferorthopaedie.html

Forschungsprofil

Die Klinik für Kieferorthopädie betreibt zurzeit vor allem interdisziplinäre klinische Forschung. Das Ziel ist es, in den kommenden Jahren in der Kieferorthopädie verstärkt Fragestellungen der Grundlagenforschung zu bearbeiten. Deshalb befindet sich ein gemeinsamer Forschungsbereich des Zentrums Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde mit einer zell- und molekularbiologischen Ausrichtung im Aufbau. Darin ist als ein Forschungsschwerpunkt ein interdisziplinäres Projekt zur Fragestellung der Besiedlung von kieferorthopädischen Behandlungsapparaturen mit Mikroorganismen (sog. „Biofilm“) und der Entwicklung neuer kieferorthopädischer Materialien mit anti-adhäsiver Beschichtung zu nennen. Weiter gehört ein Projekt „Zellregeneration“ dazu mit zell- und molekular-biologischen Untersuchungen zum Knochenersatz im Sinne einer zellbasierten regenerativen Medizin (insbesondere bei Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und bei Bewegung von Zähnen in den Spaltbereich). Weitere Forschungsschwerpunkte stellen die Themen „Biomaterialien“ und „3D-Imaging“ dar. Diese Projekte erfolgen in Kooperation mit allen Kliniken des Zentrums Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde und Kliniken und Instituten der Medizin sowie weiteren Einrichtungen des Wissenschaftsstandortes Hannover.

Forschungsprojekte

Größenbestimmung bukkaler und linguale Zahnoberflächen von 12-Jahr-Molaren und Konsequenzen für die Lingualtechnik

In der Kieferorthopädie können Zähne durch festsitzende Apparaturen dreidimensional kontrolliert auf ihren knöchernen Basen bewegt werden. Dadurch ist eine Harmonisierung der Zahnstellung im Ober- und Unterkiefer sowie eine Harmonisierung der Zahnbögen zueinander möglich. Festsitzende Apparaturen können an der Außenseite von Zähnen (bukkal) oder aber an der Innenseite von Zähnen (lingual) befestigt werden. In Weiterentwicklung von konfektionierten linguale Bracketsystemen wurde ein individuelles linguales Bracketsystem konzipiert (Typ „Incognito“ nach Wiechmann). Dieses basiert insbesondere auf der digitalen Erfassung des therapeutischen Soll-Zustands, der individuellen virtuellen Gestaltung und Positionierung der Brackets am Computer und der Fertigung der individuellen Brackets mit Hilfe moderner CAD/CAM-Technologie. Die dazugehörigen kieferorthopädischen Bögen werden individuell mit einem Biegeroboter hergestellt. Durch Anwendung dieser neuen Technologie ist es möglich, individuelle, flachere und deutlich kleinere Brackets im Vergleich zu konfektionierten Systemen herzustellen und anzuwenden.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Größen der relevanten bukkalen und lingualen Klebeflächen zweiter Molaren zu bestimmen. Zu diesem Zweck wurden bei 20 männlichen und 20 weiblichen Patienten im Alter von 12,2 bis 17,0 Jahren die Bukkal- und Lingualflächen der zweiten Ober- und Unterkiefermolaren digital vermessen (Abb. 1 bis 3).



Abb. 1: Individuelle linguale Apparatur im Mund

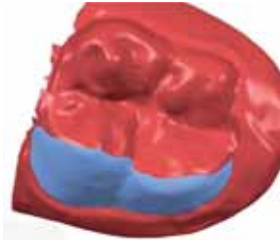


Abb. 2: Markierte bukkale Klebefläche eines Molaren



Abb. 3: Extension der lingualen Bracketbasis auf die Okklusalfäche

Die männlichen Patienten wiesen größere Zahnoberflächen auf als die weiblichen. Diese Unterschiede waren überwiegend hoch signifikant (p kleiner 0,01).

Die Lingualflächen zweiter Molaren waren hoch signifikant kleiner als die korrespondierenden Bukkalflächen. Die durchschnittliche Größe der Lingualfläche eines zweiten Molaren lag bei 35mm. mm, bei 7mm.mm durchschnittlicher geschlechtsspezifischer Abweichung. Die Bukkalflächen des Unterkiefermolaren waren größer als die der Oberkiefermolaren.

Es bestätigt sich der klinische Eindruck deutlich kleinerer lingualer Zahnoberflächen, die das Befestigen einer kieferorthopädischen Lingualapparatur erschweren. Aus diesem Grunde ist das individuelle linguale Bracketssystem „Incognito“ im Vorteil, da hier die Möglichkeit einer individuellen Bracketbasisgestaltung besteht: Das Produktionsverfahren erlaubt die Ausdehnung der lingualen Bracketbasis auf die Okklusalfäche des Zahnes und somit eine Verbesserung des Klebeverbundes. Dies ist weitgehend unabhängig von der Größe der lingualen Klebefläche und unabhängig vom Durchbruchstand des Zahnes.

■ Projektleitung: Wiechmann, Dirk (Dr. med. dent.), Sostmann, Michael (Dr. med. dent.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie; Förderung: Industrie

Weitere Forschungsprojekte

Weiterentwicklung und klinische Anwendung des individuellen lingualen Bracketsystems „Incognito“ in Kombination mit der Herbst-Apparatur

■ Projektleitung: Wiechmann, Dirk (Dr. med. dent), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Pancherz, Hans (Prof. Dr. med. dent.), Universität Gießen

Klinische Umsetzbarkeit eines kieferorthopädischen Setups bei Anwendung der individuellen lingualen Apparatur „Incognito“

■ Projektleitung: Wiechmann, Dirk (Dr. med. dent), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Grauer, Dan (D.D.S.), Universität Chapel Hill, USA

Biofilmbildung auf festsitzenden orthodontischen Apparaturen und Mikro-Implantaten

■ Projektleitung: Demling, Anton (Dr. med. dent.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Heuer, Wieland (Dr. med. dent.), Elter, Cornelius, Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Linguale Orthodontie

Intraorale Biofilmbildung auf dentalen Werkstoffen

■ Projektleitung: Demling, Anton (Dr. med. dent.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Heuer, Wieland (Dr. med. dent.), Elter, Cornelius, Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde

Einfluss ausgedehnter Kraniotomien auf die Entwicklung und das Wachstum viszerokranieler Suturen

■ Projektleitung: Merten, Hans-Albert (Prof. Dr. med. Dr. med. dent), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Rucker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent), Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Papillen-Augmentation mit injizierbaren, lokostabilen Hydrogelen

■ Projektleitung: Merten, Hans-Albert (Prof. Dr. med. Dr. med. dent), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Rucker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent), Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Kariesinzidenz bei kaukasischen Patienten mit festsitzender kieferorthopädischer Apparatur: Linguale versus bukkale Brackets

■ Projektleitung: Wiechmann, Dirk (Dr. med. dent), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Attin, Rengin (Dr. med. dent.), Universität Zürich, Schweiz

Vergleich der Kariesinzidenz bei kaukasischen und asiatischen Patienten behandelt mit fest-sitzenden vestibulären und lingualen Apparatur

■ Projektleitung: Wiechmann, Dirk (Dr. med. dent), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Wu, John (D.D.S.), Wong, Ricky (B.D.S., Ph.D.), Universität Hongkong, China

Entwicklung, Anwendung und Evaluation eines Mundhygienekonzeptes im Rahmen einer präventionsorientierten Kieferorthopädie

■ Projektleitung: Sachse, Anika (Dr. med. dent.), Gertzen, Toralf, Beberhold, Katrin, Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie

Weiterentwicklung der 3D-Positionierung von Zahnbögen im Rahmen der gelenkbezüglichen kieferorthopädischen Chirurgie unter Verwendung des Modell-Repositionierungs-Gerätes sowie computerassistierter Operationsplanung und navigationsgestützter Operationsumsetzung

■ Projektleitung: Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent), Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Langzeitstabilität kieferorthopädisch-kieferchirurgischer Behandlungen

■ Projektleitung: Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie, Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent), Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie; Kooperationspartner: Ding, Yun (D.D.S., Ph.D.), Universität Peking, China

3D-Darstellung der wachstums- und entwicklungsbedingten Größen- und Formveränderungen des Oberkiefers bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

■ Projektleitung: Berten, Johannes L., Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent), Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Enossale Verankerung bei kieferorthopädischen Behandlungen

■ Projektleitung: Merten, Hans-Albert (Prof. Dr. med. Dr. med. dent), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent), Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Möglichkeiten der Einstellung retinierter Zähne

■ Projektleitung: Berten, Johannes L., Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie

Beeinflussung der Kondylenposition nach Eingliederung verschiedener Okklusionsschienen bei Patienten mit Kiefergelenkerkrankungen

■ Projektleitung: Demling, Anton (Dr. med. dent.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Ismail, Fadi, Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde

Entwicklung und klinische Anwendung der „Vario-Platten“, eines kieferorthopädischen Doppelplatten-Systems, sowie Entwicklung und klinische Anwendung des „Vario Bite Jumpers“, einer Modifikation der Herbst-Apparatur

■ Projektleitung: Gertzen, Toralf, Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie

Computer- und web-unterstützte Lehre in der Kieferorthopädie

■ Projektleitung: Asselmeyer, Theresia (M.A.), Steffen, Bettina (Dr. med. dent.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Matthies, Herbert (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Medizinische Informatik, Fischer, Volkhard (Priv.-Doz. Dr. phil.), Bereich Studium und Lehre

Originalpublikationen

Demling A, Ismail F, Fauska K, Schwestka-Polly R, Stiesch-Scholz M. Änderung der Kondylenposition nach Eingliederung verschiedener Okklusionsschienen. Dt. Zahnärztl. Z. 2008;63(11):749-754

Demling A, Ismail F, Heßling K, Fink M, Stiesch-Scholz M. Pilotstudie zum Einfluss von physikalischer Therapie auf objektive und subjektive Parameter bei CMD. Dt. Zahnärztl. Z. 2008;63(3):190-199

Elter C, Heuer W, Demling A, Hannig M, Heidenblut T, Bach FW, Stiesch-Scholz M. Supra- and subgingival biofilm formation on implant abutments with different surface characteristics. Int.J.Oral Maxillofac.Implants 2008;23(2):327-334

Gruber RM, Ludwig A, Merten HA, Achilles M, Pöehling S, Schliephake H. Sinus floor augmentation with recombinant human growth and differentiation factor-5 (rhGDF-5): a histological and histomor-

phometric study in the Goettingen miniature pig. Clin.Oral Implants Res. 2008;19(5):522-529

Gruber RM, Ludwig A, Merten HA, Pippig S, Kramer FJ, Schliephake H. Sinus floor augmentation with recombinant human growth and differentiation factor-5 (rhGDF-5): a pilot study in the Goettingen miniature pig comparing autogenous bone and rhGDF-5. Clin.Oral Implants Res. 2009;20(2):175-182

Heuer W, Elter C, Demling A, Suerbaum S, Heidenblut T, Bach FW, Hannig M, Stiesch-Scholz M. Analyse der initialen Biofilmbildung auf oberflächenmodifizierten Healing-Abutments. Dt. Zahnärztl. Z. 2008;63(9):632-638

Modjahedpour E, Wiechmann D, Schwestka-Polly R. Einordnung verlagerteter Eckzähne mit individueller Lingualtechnik. Inf.Orthod.Kieferorthop. 2008;40(4):301-305

Nitsch A, Verheggen R, Holste J, Merten HA. Rekonstruktion der Stirnhöhlenvorderwand mit Biopolymeren. *Schweiz.Monatsschr.Zahnmed.* 2008;118(1):12-21

Schaller BJ, Kleindienst A, Kruschat T, Schliephake H, Buchfelder M, Merten HA. Industrial nail gun injury to the anterior skull base: a case report and review of the literature. *J.Trauma* 2008;64(3): E29-32

Schweska-Polly R. Master-Studiengang „Lingual Orthodontics“ an der Medizinischen Hochschule Hannover: Entwicklung, Durchführung und Erfahrungen nach Abschluss des ersten Jahrgangs von Studierenden. *Inf.Orthod.Kieferorthop.* 2008;40(4):323-326

Sostmann M, Schweska-Polly R. Größenbestimmung bukkaler und lingualer Zahnoberflächen von 12-Jahrmolaren und Konsequenzen in der Lingualtechnik. *Inf. Orthod.Kieferorthop.* 2008;40(4):269-275

Thalheim A, Schweska-Polly R. Klinische Umsetzbarkeit eines Setups in der lingualen Orthodontie. *Inf.Orthod.Kieferorthop.* 2008;40(4):277-282

Wiechmann D, Gerss J, Stamm T, Hohoff A. Prediction of oral discomfort and dysfunction in lingual orthodontics: a preliminary report. *Am.J.Orthod.Dentofacial Orthop.* 2008;133(3):359-64; quiz 476.e1

Wiechmann D, Schweska-Polly R, Hohoff A. Herbst appliance in lingual orthodontics. *Am.J.Orthod. Dentofacial Orthop.* 2008;134(3):439-446

Buchbeiträge, Monografien

Krückeberg J, Asselmeyer T, Behrends M, Schweska-Polly R, Matthies HK. Konzeption des Einsatzes von Podcasts im Blended Learning-Szenario der Klinik für Kieferorthopädie an der Medizinischen Hochschule Hannover. In: Anders-

son R. [Hrsg.]: Tagungsband logOS 2008, Lernen Organisation Gesellschaft, Das eCampus-Symposium der Osnabrücker Hochschulen.-Osnabrück: epOs media, 2008. S.140-154

Abstracts

2008 wurden 9 Abstracts publiziert.

Promotionen

Rüdiger, Juliane (Dr. med. dent.): Insertionsorte von Mini-Implantaten und deren Akzeptanz im Rahmen einer kieferorthopädischen Therapie.

Staufenbiel, Ingmar (Dr. med. dent.): Stabilität des Behandlungsergebnisses 10 bis 20 Jahre nach Abschluss einer kombiniert orthodontisch-chirurgischen Therapie skelettaler Dysgnathien.

Master

Buken, Jürgen (Dr. med. dent.): Korrektur von Zahnrotationen in der Lingualtechnik mit Hilfe von elastischen Modulen.

Hohoff, Ariane (PD Dr. med. dent.): Microschrauben in der Lingualtechnik - Offene klinische Querschnittstudie zur orthodontischen Zahnbewegung pro Zeiteinheit.

Modjahedpour, Esfandiar (Dr. (H)): Konzept zur Einordnung verlagertes Eckzähne mit einer individuellen lingualen Apparat.

Sostmann, Michael (Dr. med. dent.): Morphometrische Analyse von 12-Jahr-Molaren zur optimierten Klebebasisgestaltung eines individuellen lingualen Bracketsystems.

Thalheim, Andrea (Dipl.-Biol. Dr. med. dent.): Klinische Umsetzbarkeit eines Setups in der lingualen Orthodontie.

Tiefengraber, Julia (Dr. med. dent.): Konzepte zur Festlegung einer individuellen, optimalen Schneidezahnposition und Konsequenzen für die linguale Orthodontie.

Wissenschaftspreise

Steffen, Wibke (Dr. med. dent.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie Johannes, Röhling, Johannes (Dr. med. dent.) Fachpraxis für Kieferorthopädische Bielefeld; Preis: „Sensodyne Poster Studien Award “ der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde und der GlaxoSmithKline Consumer Healthcare für das Poster „A radiographic evaluation of apical root resorption following intrusion therapy“, Int Poster J Dent Oral Med 2007, Vol 9 No 02, Poster 357.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.): Klinik für Kieferorthopädie : Editorial Board Mitglied beim „Journal of Orofacial Orthopedics“M; Klinik für Kieferorthopädie: Editorial Board Mitglied bei der Fachzeitschrift „Kieferorthopädie“.

Patente

Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.): Klinik für Kieferorthopädie: Verfahren zur Herstellung eines Operationssplints und Vorrichtung zur dreidimensionalen Einstellung eines Oberkiefermodells. Patentschrift DE 41 43 252 C2, München 1994; aufrechterhalten 2008.

Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.) Klinik für Kieferorthopädie: Articulator for cast surgery and method of use. United States Patent 5,281,135, Washington 1994; aufrechterhalten 2008.

Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Dr. Nils-Claudius Gellrich

Tel.: 0511 / 532-4748 • E-Mail: gellrich.mkg-chirurgie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/257

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie sind die Computer-assistierte Chirurgie, die Optimierung der Malignomtherapie im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich, die Möglichkeiten der Gewebeexpansion und die Vaskularisierung von Tissue-Engineering-Konstrukten für den Knochenersatz.

Die Erstellung einer Soft- und Hardware, die auch in der Dysgnathiechirurgie die Computer-assistierte Planung und die intraoperative Navigation ermöglicht sowie die Evaluierung einer röntgenstrahlenfreien Referenzierung bei navigationsgestützten Eingriffen werden in Verbundprojekten mit den Universitäten Zürich, Bern, und Sacramento betrieben.

Neue Ansätze zur Therapieoptimierung des fortgeschrittenen oralen Plattenepithelkarzinoms durch präoperative Radiochemotherapie werden gegenwärtig im Rahmen einer multizentrischen Phase-III-Studie evaluiert. Ergänzt werden diese klinischen Untersuchungen durch die Grundlagenforschung zur Bedeutung von Hitzeschockproteinen, die eine Protektion von Geweben bewirken können, als prognostische Faktoren in der Tumorthherapie.

Zur Entwicklung von im Tissue-Engineering-Verfahren hergestelltem Knochenersatz bestehen enge Kooperationen mit Forschungsgruppen am Freiburger Materialforschungszentrum und am Institut für Klinisch-Experimentelle Chirurgie der Universität des Saarlandes. In zahlreichen Studien wird untersucht, welche Auswirkung die 3D-Struktur des Trägermaterials und die durch die Degradierung der Trägermaterialien ausgelösten Entzündungsreaktionen auf Angiogenese und Vaskularisierung des Knochenersatzes und die Migration und Proliferation der Osteoblasten und damit letztlich auf die Inkorporation haben.

Die wissenschaftlichen Arbeiten werden unter anderem mit Mitteln der DFG und der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese (AO) gefördert.

Forschungsprojekte

In-vitro und in-vivo Untersuchung zum Knochenersatz auf der Basis von computer-assistiert erstellten, individuellen Tissue-Engineering-Konstrukten im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich

Hintergrund: Der Ersatz von Knochen, der durch Trauma, Tumor oder Osteomyelitis verloren gegangen ist, ist oft nicht nur für die funktionelle sondern auch ästhetische Rehabilitation des Patienten entscheidend. Das Tissue-Engineering stellt ein neues Verfahren zur Herstellung eines biologisch adäquaten Knochenersatzes dar. Hierbei wird eine Trägermatrix mit autogenen Zellen besiedelt. Entscheidend für

den klinischen Erfolg ist die rasche Vaskularisierung in-vivo. Die Vaskularisierung kann experimentell mittels intravitale Fluoreszenzmikroskopie direkt in-vivo quantifiziert werden.

Forschungsprojekt: Ein Forschungsschwerpunkt in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie ist der Ersatz knöcherner Defekte im Kiefer- und Gesichtsbereich. In den letzten Jahren war die Forschungstätigkeit vor allem fokussiert auf die Mikrozirkulation vaskularisierter Knochen- und Kiefertransplantate und die Etablierung von Hartgewebsrekonstrukten, die im Tissue-Engineering-Verfahren hergestellt werden. So wird in Kammer-Modellen an Nagern mittels der Technik der intravitale Fluoreszenzmikroskopie untersucht, inwieweit Beschichtungen und Zellbesiedelungen der Trägermaterialien die Vaskularisierung beschleunigen (Abbildung 1).

In weiteren tierexperimentellen Untersuchungen am Schaf wird die Eignung eines axial versorgenden Gefäßstiels ohne arteriovenöse Loop-Anlage als vaskularisations-fördernder Faktor beim in-vivo Tissue Engineering zur Bildung von biologisch adäquatem Knochen untersucht. Als Trägermaterial dienen hierbei β -Trikalziumphosphatblöcke (ChronOs™, Synthes GmbH, Umkirch, Deutschland); diese werden von innen (Hohlbohrung) und außen mit autogener Beckenkammpongiosa sowie -aspirat beschickt. Da gezeigt werden konnte, dass in diesem Bioreaktor-Modell im Stromgebiet der Arteria und Vena thoracodorsalis ein erfolgreicher Gewebeersatz erzielt werden kann, soll nun die Eignung dieses Vorgehens für die klinische Routine sowie der gefäßgestielte, mikrovaskuläre oder freie Transfer des Gewebekonstruktes aus der Region des Bioreaktors in die Gesichtsschädelregion überprüft werden.

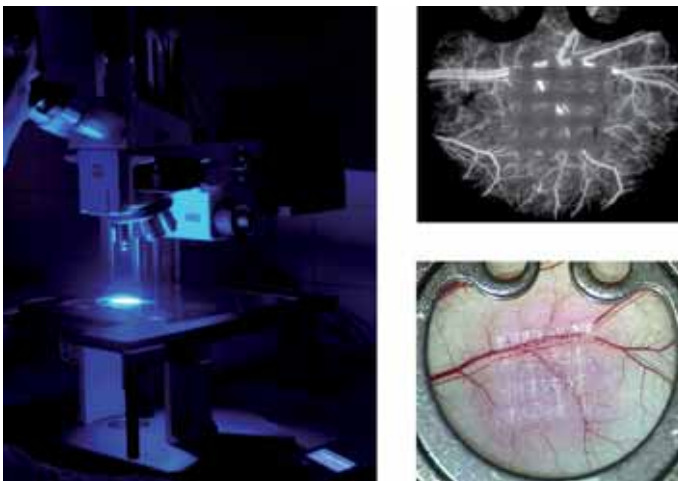


Abb. 1: Technik der intravitale Fluoreszenzmikroskopie (links) zur Untersuchung der Vaskularisation von Tissue engineering Konstrukten im Rückenmarkskammermodell (nativ rechts unten, fluoreszenzmikroskopisch rechts oben)

Ein für die klinische Umsetzung wichtiger Forschungsschwerpunkt ist die Verbindung computer-assistierter präoperativer Planung – u.a. für die Erstellung des individuell geformten Knochensatzes – mit der navigationsgestützten Chirurgie. Hierfür wird die Fusion der dreidimensionalen Bildgebung (Computertomographie, Digitale Volumetomographie, Magnetresonanztomographie, 3D Photographie) in das Therapiekonzept integriert. Je nach Komplexität eines klinischen Falles erlaubt die hohe Verfügbarkeit von Bildinformationen in den verschiedenen Therapiephasen zunächst eine präoperative 3D-Analyse und Planung. Das Ergebnis dieser Analyse kann dann, abhängig von der Komplexität

mit oder ohne Hilfe der intraoperativen Navigation chirurgisch umgesetzt werden und nach entsprechender postoperativer Bildgebung (radiologisch oder 3D-photographisch) kontrolliert werden kann. Die Fusionierung der postoperativen Bilddaten mit den präoperativen Daten oder mit der virtuellen Operationsplanung erlaubt die quantitative und qualitative Analyse (Qualitätskontrolle).

Mit einer modernen Bildanalyse-Plattform, die in Zusammenarbeit mit IVS Solution AG weiterentwickelt wird, können mit speziellen 3D Tools selbst umfangreiche virtuelle Operationsplanungen in der täglichen Routine umgesetzt werden (Abbildung 2). Diese für die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie entwickelten modernsten Soft- und Hardwareprodukte erlauben individuelle Primär- und Sekundär-Rekonstruktionen.

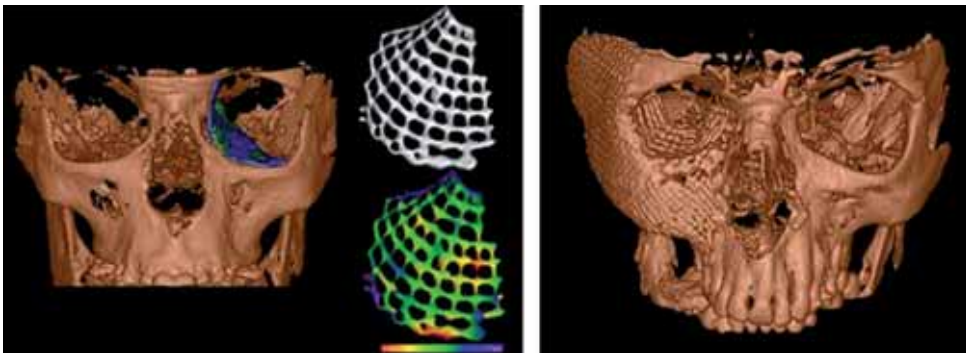


Abb. 2: Postoperative Bildanalyse zur Qualitätskontrolle: Vergleich der virtuellen OP-Planung (blaue Gitterstruktur) einer Orbita-Mehrwandfraktur mit dem postoperativen Ergebnis (Einlage eines individuell geformten Titanmeshs, grüne Gitterstruktur nach Segmentierung und Farbkodierung (links) und Mittelgesichtsrekonstruktion (rechts)

Zusammenfassung und Ausblick: Das Tissue-Engineering-Verfahren, die Adhäsion von in Zellkultur angezüchteten autogenen Knochenzellen an 3D-Trägermaterialien, stellt eine neue und erfolgversprechende Technik dar, Knochendefekte im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich zu rekonstruieren, die bisher noch nicht mit biologisch adäquaten Knochenersatzmaterialien zufriedenstellend versorgt werden können. Das Ziel dieses übergreifenden Forschungsvorhabens ist es, individuell an die Erfordernisse des Patienten angepasste Träger herzustellen, die mit autogenen Zellen besiedelbar sind. Daher erfolgen derzeit weitere Untersuchungen zur Auswirkung der Tissue engineering Konstrukte auf deren Vaskularisierung.

Literatur

1. MacArthur BD et al. Biochem Biophys Res Commun 313:825-833, 2004
2. Laschke MW et al. J Biomed Mater Res A 85:397-407, 2008
3. Rücker M et al. Biomaterials 27:5027-5038, 2006
4. Wagner M et al. J Biomed Mater Res A 83:1154-1164, 2007
5. Gellrich N.-C., Schramm A., Hammer B., Rojas S., Cufi D., Lagrèze W., Schmelzeisen R. Plast Reconstr Surg 110(6): 1417-1429, 2002
6. Schramm A., Gellrich N.-C., Schimming R., Schmelzeisen R. Mund Kiefer Ge-sichtsChir 4: 292-295, 2000

7. Schramm A., Gellrich N.-C., Gutwald R., Schipper J., Bloss H.-G., Hustedt H., Schmelzeisen R., Otten J.-E. *Comput Aid Surg* 5 (5): 343-352, 2000

■ Projektleitung: Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Kokemüller, Horst (Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: DFG: GE 820/6-1, RU 1224/1-1,1-2

Weitere Forschungsprojekte

Knochenregeneration durch Abdeckung der Entnahmestelle eines Knochentransplantates an der Crista zygomatico-alveolaris mit einer resorbierbaren Kollagenfolie

■ Projektleitung: Bormann, Kai-Hendrik (Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.) Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Wirtschaft: Geistlich Pharma AG, Wollhusen, Schweiz

Study of NobelGuide™ concept in partially and fully edentulous jaws

■ Projektleitung: Bormann, Kai-Hendrik (Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik; Förderung: Wirtschaft: Nobel Pharma AG, Mölndal, Schweden

Untersuchung der Knochenbildung mit Hilfe von HA/TCP-Ringen an SLActive® Implantaten im Sinus maxillaris beim Schaf sowie die geführte Knochenregeneration durch bone ceramic® und einer resorbierbaren Membran aus einem Polyethyleneglycolhydrogel

■ Projektleitung: Bormann, Kai-Hendrik (Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Wirtschaft: Institut Straumann AG, Basel, Schweiz

In vivo fluorescence microscopy of different resorbable membranes

■ Projektleitung: Bormann, Kai-Hendrik (Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Terhorst, Sandra (Dr. med.), Schumann, Paul, Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Wirtschaft: Geistlich Pharma AG, Wollhusen, Schweiz

Analgetische und antiödematöse Behandlung mit Bromelain zur perioperativen Schmerz- und Schwellungsprophylaxe bei Weisheitszahnosteotomien

■ Projektleitung: Bormann, Kai-Hendrik (Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Wirtschaft: Ursapharm GmbH, Saarbrücken

Hartgewebekonstrukte aus axial vaskularisierten, osteogen besiedelten β -Trikalziumphosphat-Zylindern zur individuellen, angulierten Unterkieferrekonstruktion im Großtierversuch an Schafen

■ Projektleitung: Kokemüller, Horst (Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: AO, DFG, HILF

Container aus β -Trikalziumphosphat-Zylindern und autogenen Spongiosachips mit axialer Vaskularisation zur individuellen, angulierten Unterkieferrekonstruktion im Tierversuch

■ Projektleitung: Nitsch, Axel (Dr. med. Dr. med. dent.), Kokemüller, Horst (Dr. med. Dr. med. dent.), Rucker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: MHH: HiLF, Finanzstelle: M-7720

Modular zusammengesetzte, axial vaskularisierte β -Trikalziumphosphat-Hohlzylinder-Implantate mit individuell angulierter Konfiguration zur Unterkieferrekonstruktion im Schafmodell

■ Projektleitung: Nitsch, Axel (Dr. med. Dr. med. dent.), Kokemüller, Horst (Dr. med. Dr. med. dent.), Rucker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: DFG: GZ: NI 1254/1-1

Tierexperimentelle Untersuchungen am Schafmodell zur primären Rekonstruktion von Unterkieferkontinuitätsdefekten sowie zur Präfabrikation vaskularisierter Knochentransplantate im M. latissimus dorsi durch Verwendung von drei-dimensionalen, makroporösen, biodegradierbaren Trägermatrices auf β -Trikalziumphosphatbasis (Chronos®) in Kombination mit Blutspirat und autologer Spongiosa

■ Projektleitung: Kokemüller, Horst (Dr. med. Dr. med. dent.), Spalthoff, Simon, Nolff, Mirja, Rucker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.)

Das Zungenkarzinom: eine retrospektive Auswertung des hannoveraner Patientenguts

■ Projektleitung: Kokemüller, Horst (Dr. med. Dr. med. dent.), Eckardt, Andre (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.)

Das Lippenkarzinom: eine retrospektive Auswertung des hannoveraner Patientenguts

■ Projektleitung: Kokemüller, Horst (Dr. med. Dr. med. dent.), Eckardt, Andre (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.)

Charakterisierung der Interaktion von Angiogenese und zellulär-humoralen Mechanismen nach Implantation von selbstquellenden Expandern

■ Projektleitung: Stühmer, Constantin (Dr. med. dent.), Bormann, Kai-Hendrik (Dr. med. dent.), Rucker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.)

Charakterisierung der Interaktion von Angiogenese und zellulär-humoralen Mechanismen nach Augmentation unter expandiertem Weichgewebe

■ Projektleitung: Stühmer, Constantin (Dr. med. dent.), Rucker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.)

Untersuchung des Destruktionsverhaltens verschiedener Projektilen am Tiermodell mit einer Faustfeuerwaffe

■ Projektleitung: Stühmer, Constantin (Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.)

Vitalitätsanalyse von Knochentransplantaten bei verschiedenen Entnahmeverfahren mit Piezo-Surgery, bone scraper und Rosenbohrer

■ Projektleitung: Stühmer, Constantin (Dr. med. dent.), Kampmann, Andreas (Dr.), Bormann, Kai-Hendrik (Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.)

Prospective evaluation of the marginal bone loss in implants inserted in the mandible or in the maxilla following bony augmentation

■ Projektleitung: Bormann, Kai-Hendrik (Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Wirtschaft: Astra Tech AB, Mölndal, Schweden

Randomisierte, klinische Phase-III-Studie zur präoperativen Radiochemotherapie fortgeschrittener, operabler Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome (Stadium III/IV)

■ Projektleitung: Eckardt, Andre (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Wirtschaft: Bristol Arzneimittel, München

Therapieoptimierungsstudie des erosiven, ulzerösen oralen Lichen mit lokaler Applikation von Tacrolimus (Protopic®)

■ Projektleitung: Eckardt, Andre (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Wirtschaft: Fujisawa Deutschland GmbH, München

Brachytherapie bei multimodal vorbehandelten Patienten mit Rezidivtumoren der Kopf- und Halsregion

■ Projektleitung: Barth, Enno-Ludwig (Dr.), Eckardt, Andre (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.)

Hitze-Schock-Proteine als prognostischer Faktor im Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

■ Projektleitung: Tavassol, Frank (Dr. med. Dr. med. dent.), Johnson, R., Eckardt, Andre (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: von Wasielewski, R. (PD Dr. med.), Pathologisches Institut, Wegener, Gerd (Dr. med.), Tumorzentrum

Einfluss einer Radiatio auf die Expression von Hitze-Schock-Proteinen in Kopf-Hals-Gefäßen

■ Projektleitung: Tavassol, Frank (Dr. med. Dr. med. dent.), Gross (Cand. med. dent.), Eckardt, Andre (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Brandes, Gudrun (Dr. med.), Zellbiologie

Die Bedeutung der Sentinel-Lymphknoten-Szintigraphie für die Halslymphknotenausräumung bei der Therapie des Mundhöhlenkarzinoms

■ Projektleitung: Barth, Enno-Ludwig (Dr.), Schramm, Alexander (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Gratz, Klaus Friedrich (Prof. Dr. med), Nuklearmedizin

Veränderung der Lebensqualität durch die Insertion von Implantaten bei Tumorpatienten

■ Projektleitung: Barth, Enno-Ludwig (Dr.), Bormann, Kai-Hendrik (Dr. med. dent.), Schramm, Alexander (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.)

Aufbau einer CT-Datenbank als Grundlage für die Rekonstruktion komplexer Mittelgesichtsdefekte

■ Projektleitung: Barth, Enno-Ludwig (Dr.), Essig, Harald (Dr.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.)

Evaluation der endoskopisch-assistierten Versorgung von Unterkiefer-Collumfrakturen

■ Projektleitung: Barth, Enno-Ludwig (Dr.), Schramm, Alexander (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.)

Orbitavolumetrie anhand von CT- und DVT-Datensätzen in der primären Orbitarekonstruktion

■ Projektleitung: Essig, Harald (Dr.), Barth, Enno-Ludwig (Dr.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.)

3D-Analyse / Qualitätskontrolle der Orbitachirurgie

■ Projektleitung: Barth, Enno-Ludwig (Dr.), Essig, Harald (Dr.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.)

Dreidimensionale Oberflächenerfassung bei Patienten mit LKG-Spalten und Patienten mit skelettalen Dysgnathien

■ Projektleitung: Barth, Enno-Ludwig (Dr.), Essig, Harald (Dr.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.)

Entwicklung eines deformierbaren Idealschädelmodells

■ Projektleitung: Essig, Harald (Dr.), Barth, Enno-Ludwig (Dr.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Shin, Hoen-oh (PD Dr. med.), Galanski, Michael (Prof. Dr. med.), Diagnostische Radiologie

Interaktive Bildanalyse für Multimodale Tumoranalyse

■ Projektleitung: Barth, Enno-Ludwig (Dr.), Essig, Harald (Dr.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Wolter (Prof. Dr.), Labor für graphische 3D Datenverarbeitung, Leibniz Universität Hannover

Klinische Anwendung und Verlaufskontrolle der Sklerosierungstherapie mit OK-432 bei Lymphangiomen im Vergleich zur chirurgischen Therapie

■ Projektleitung: Barth, Enno-Ludwig (Dr.), Eckardt, Andre (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.)

Protektion der Mikrozirkulation von Mehrgewebelappen zur Verhinderung von Lappenverlusten und Ermittlung der zugrundeliegenden Mechanismen

■ Projektleitung: Rucker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Menger, Michael D. (Prof. Dr. med.), Universitätskliniken Homburg/Saar

Evaluierung neuer Möglichkeiten zur intraoperativen quantitativen Vitalitätsbestimmung von Hart- und Weichgeweben

■ Projektleitung: Rucker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Wanner, Guido (PD Dr.), Dept. Traumatologie, Universität Zürich

Intravitale Untersuchung der Lymphangiogenese

■ Projektleitung: Schumann, Paul, Rucker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.)

Wirkung von Bisphosphonaten auf die Periostperfusion am Tiermodell

■ Projektleitung: Lindhorst, Daniel (Dr.), Stühmer, Constantin (Dr. med. dent.), Rucker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.)

Originalpublikationen

Binger T, Seifert H, Blass G, Bormann KH, Rucker M. Dose inhomogeneities on surfaces of different dental implants during irradiation with high-energy photons. *Dentomaxillofac.Radiol.* 2008;37(3):149-153

Gellrich NC, Yu CC, Zizelmann C, Schramm A. Transient myopia as a complication after complex orbital reconstructions with computer-assisted navigation surgery. *Plast.Reconstr.Surg.* 2008;121(5):283e-287e

Harder Y, Amon M, Laschke MW, Schramm R, Rucker M, Wettstein R, Bastiaanse J, Frick A, Machens HG, Küntscher M, Germann G, Vollmar

B, Erni D, Menger MD. An old dream revitalised: preconditioning strategies to protect surgical flaps from critical ischaemia and ischaemia-reperfusion injury. *J.Plast.Reconstr.Aesthet.Surg.* 2008;61(5):503-511

Harder Y, Amon M, Schramm R, Rucker M, Scheuer C, Pittet B, Erni D, Menger MD. Ischemia-induced up-regulation of heme oxygenase-1 protects from apoptotic cell death and tissue necrosis. *J.Surg. Res.* 2008;150(2):293-303

Kokemüller H, Tavassol F, Ruecker M, Gellrich NC. Complex midfacial reconstruction: a combined technique of computer-assisted surgery and mic-

- rovascular tissue transfer. *J.Oral Maxillofac.Surg.* 2008;66(11):2398-2406
- Kokemüller H, Zizelmann C, Tavassol F, Paling T, Gellrich NC. A comprehensive approach to objective quantification of orbital dimensions. *J.Oral Maxillofac.Surg.* 2008;66(2):401-407
- Laschke MW, Rücker M, Jensen G, Carvalho C, Mülhaupt R, Gellrich NC, Menger MD. Incorporation of growth factor containing Matrigel promotes vascularization of porous PLGA scaffolds. *J.Biomed.Mater.Res.A.* 2008;85(2):397-407
- Laschke MW, Rücker M, Jensen G, Carvalho C, Mülhaupt R, Gellrich NC, Menger MD. Improvement of vascularization of PLGA scaffolds by inosculation of in situ-preformed functional blood vessels with the host microvasculature. *Ann.Surg.* 2008;248(6):939-948
- Nitsch A, Verheggen R, Holste J, Merten HA. Rekonstruktion der Stirnhöhlenvorderwand mit Biopolymeren. *Schweiz.Monatsschr.Zahnmed.* 2008;118(1):12-21
- Rücker M, Laschke MW, Junker D, Carvalho C, Tavassol F, Mülhaupt R, Gellrich NC, Menger MD. Vascularization and biocompatibility of scaffolds consisting of different calcium phosphate compounds. *J.Biomed.Mater.Res.A.* 2008;86(4):1002-1011
- Rücker M, Laschke MW, Stamm A, Harder Y, Vollmar B, Menger MD. Local Preconditioning by Thermal Stress Accelerates Microvascular Thrombus Formation. *Shock* 2008;DOI: 10.1097/SHK.0b013e318188f815
- Schrader J, Brachvogel P, Schrader AJ, Tavassol F, Eckardt A. Selektive Halslymphknotenauräumung beim primär klinisch und histopathologisch metastasenfremden Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle: onkologische Wertigkeit und Analyse prognostischer Faktoren und ihrer klinischen Relevanz. *HNO* 2008;56(9):901-907
- Schramm A, Suarez-Cunqueiro MM, Barth EL, Essig H, Bormann KH, Kokemüller H, Rücker M, Gellrich NC. Computer-assisted navigation in craniomaxillofacial tumors. *J.Craniofac.Surg.* 2008;19(4):1067-1074
- Stuehmer C, Essig H, Bormann KH, Majdani O, Gellrich NC, Rücker M. Cone beam CT imaging of airgun injuries to the craniomaxillofacial region. *Int.J.Oral Maxillofac.Surg.* 2008;37(10):903-906
- Stuehmer C, Essig H, Schramm A, Rücker M, Eckardt A, Gellrich NC. Intraoperative navigation assisted reconstruction of a maxillo-facial gunshot wound. *Oral Maxillofac.Surg.* 2008;12(4):199-203
- Stuehmer C, Schumann P, Bormann KH, Laschke MW, Menger MD, Gellrich NC, Rücker M. A new model for chronic in vivo analysis of the periosteal microcirculation. *Microvasc.Res.* 2009;77(2):104-108
- Stühmer C, Essig H, Feist H, Bormann KH, Gellrich NC, Rücker M. Die nekrotisierende Sialometaplasie: Diagnostik einer seltenen Entität. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2008;118(7):635-637
- Stühmer C, Essig H, Feist H, Bormann KH, Gellrich NC, Rücker M. Necrotizing sialometaplasia: diagnosis of a rare entity. *Schweiz.Monatsschr.Zahnmed.* 2008;118(7):635-640
- Suarez-Cunqueiro MM, Schramm A, Schoen R, Seoane-Leston J, Otero-Cepeda XL, Bormann KH, Kokemueller H, Metzger M, Diz-Dios P, Gellrich NC. Speech and swallowing impairment after treatment for oral and oropharyngeal cancer. *Arch.Otolaryngol.Head.Neck.Surg.* 2008;134(12):1299-1304
- Tavassol F, Starke OF, Völker B, Kokemüller H, Eckardt A. Heat-shock protein expression and topical

treatment with tacrolimus in oral lichen planus: an immunohistochemical study. *Int.J.Oral Maxillofac. Surg.* 2008;37(1):66-69

Warnecke G, Hutchinson JA, Riquelme P, Kruse B, Thissen S, Avsar M, Zehle G, Steinkamp T, Peters C, Baumann R, Gövert F, Ungefroren H, Länger F, Simon AR, Karstens JH, Kaefer V, Haverich A, Fändrich F, Strüber M. Postoperative intravenous infusion of donor-derived transplant acceptance-inducing cells as an adjunct immunosuppressive therapy in a porcine pulmonary allograft model. *Transpl.Int.* 2009;22(3):332-341

Abstracts

2008 wurden 52 Abstracts publiziert.

Promotionen

Essig, Harald (Dr. med. Dr. med. dent.): Orbita-volumetrie - Präzision der computer-assistierten Chirurgie der Orbita.

Wissenschaftspreise

Nolff, Mirja, Kokemüller, Horst (Dr. Dr.), Hauschild G, Fehr M, Kampmann, Andreas (Dr.) Rohn K, Spalthoff, Simon (Dr.), Bormann, Kai-Hendrik (Dr.), Rücker, Martin (Prof. Dr. Dr.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. Dr.); Preis: Comparison of two different β -TCP composites for reconstruction of ovine mandibular continuity defects (Best Student Oral Presentation, Executive Committee of the Swiss Society for Biomaterials).

Driemel O, Müller-Richter JK, Müller Richter UDA, Rücker, Martin (Prof. Dr. Dr.): Kongenitales reifes Teratom der rechten Orbita (Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Schädelbasischirurgie e.V.).

Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde

■ Direktor: Prof. Dr. Meike Stiesch

Tel.: 0511 / 532-4774 • E-Mail: stisch.meike@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zpr-root.html

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte der Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde liegen im Bereich der Zahnärztlichen Technologie und Werkstoffkunde, der Grundlagenforschung (Zell- und Molekularbiologische Forschung) sowie der Kraniomandibulären Dysfunktionen.

Im Rahmen werkstoffkundlicher Projekte werden Innovationen in der Herstellung, der Funktionalisierung und der Prüfung dentaler Werkstoffe erarbeitet sowie die Wirkung dieser Materialien auf das biologische System untersucht. Werkstoffkundliche Lösungsansätze werden hierbei in experimentellen Untersuchungen grundlegend charakterisiert und mit Simulationsverfahren nach der Methode der finiten Elemente abgebildet. Nach der experimentellen Erprobung der Materialien und Technologien werden prospektive kontrollierte klinische Studien zur Langzeitbewährung durchgeführt. Ein besonderes Gewicht wird auf die Herstellung komplexer metallfreier Restaurationen aus innovativen Vollkeramiksystemen wie z.B. Yttriumoxid-teilstabilisiertem tetragonalem polykristallinem Zirkoniumdioxid oder aus glasfaserverstärkten Kompositmaterialien gelegt. Im abteilungseigenen Werkstoffprüflabor werden Untersuchungen zur Bruchfestigkeit unter Berücksichtigung eines Thermo- und Mechanocycling, zur Detail- und Dimensionsgenauigkeit dentaler Werkstoffe sowie fraktographische Analysen und profilometrische Oberflächenanalysen durchgeführt.

Im Bereich der Grundlagenforschung werden Forschungsprojekte im Themenfeld orale Biofilmbildung bearbeitet. So wird unter anderem die Biofilmbildung auf dentalen Implantaten im Zusammenhang mit der operativen und konservativen Tumortherapie analysiert, da der Implantatverlust aufgrund einer biofilminduzierten Periimplantitis gerade bei diesen Patienten von großer klinischer Relevanz ist. Ein weiteres wesentliches Forschungsziel stellt die Entwicklung innovativer funktioneller Oberflächenschichten dentaler Implantatabutments dar, die einerseits die Bildung eines Biofilms mit parodontalpathogenen Keimen verhindern, andererseits jedoch die Anlagerung der Gingiva fördern. Im Rahmen interdisziplinärer Forschungsprojekte werden in In-vitro- und In-situ-Experimenten ultrastrukturelle Analysen des mikrobiellen Biofilms nach Oberflächenmodifikation der Implantate durchgeführt. Mit Hilfe eines Mikrokosmen-Modells ist es möglich, komplexe Biofilm-Gemeinschaften in vitro auf verschiedenen Oberflächen anwachsen zu lassen und die Biodiversität, das metabolische Potential und die Struktur und Dynamik der Biofilme zu analysieren. Außerdem wurde in der Abteilung Zahnärztliche Prothetik ein In-vivo-Modell etabliert, mit dem Biofilme atraumatisch analysiert und quantifiziert werden können.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt befasst sich mit den Dysfunktionen des kraniomandibulären

Systems. Im Mittelpunkt des Forschungsinteresses stehen klinische und instrumentelle Analysen des Einflusses okklusaler und funktioneller Faktoren auf die Unterkieferdynamik sowie Analysen der Unterkieferdynamik bei Patienten mit kranio-mandibulären Dysfunktionen. Die Forschungsaktivitäten beinhalten Kooperationen mit verschiedenen Abteilungen der Medizinischen Hochschule, in- und ausländischen Universitäten sowie der Industrie. Im Bereich der Normierung zahnärztlicher Werkstoffe besteht eine enge Zusammenarbeit mit Gremien des DIN und der ISO.

Forschungsprojekte

Untersuchungen zur Wirksamkeit und Biokompatibilität innovativer antibakterieller Oberflächen-funktionalisierungen an dentalen Implantaten

Die dentale Implantologie hat in den letzten Jahren mehr und mehr an Bedeutung gewonnen. Nach neuesten Berechnungen wurden innerhalb des letzten Jahres in Deutschland rund 950.000 Implantate inseriert. In den vergangenen vier Jahrzehnten der Implantatentwicklung konnten die Erfolgsraten zwar immer weiter gesteigert werden, dennoch kommt es nicht selten zu postimplantologischen Komplikationen, die im schlimmsten Fall einen Implantatverlust zur Folge haben können. Es werden dabei Früh- und Spätkomplika-tionen unterschieden. Für die selteneren Frühkomplika-tionen sind neben Hitzenekrosen während der Aufbereitung des Implantatlagers insbesondere Wunddehiszenzen nach der Implantatinsertion verantwortlich. Der primäre ätiologische Faktor für die weitaus häufigeren

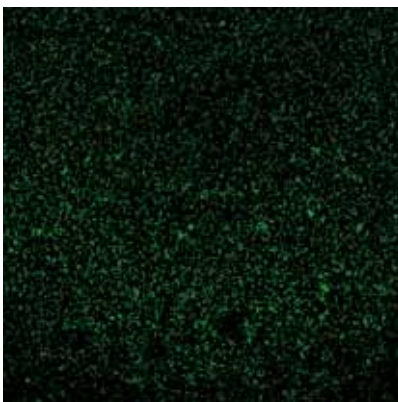


Abb. 1: Streptokokkus mutans auf nicht funktio-nalisiertem Titanprüfkörper

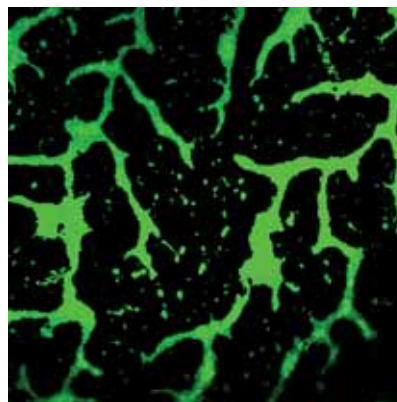


Abb. 2: Streptokokkus mutans auf funktionalisier-tem Titanprüfkörper der ersten Generation mit einer stressbedingten Aggregation der Bakterien

Spätkomplika-tionen ist die Adhäsion oraler Biofilme an den Implantatstrukturen, insbesondere an den Implantat-Abutments in der Region der Weichgewebstdurchtrittsstelle. Die bakterielle Besiedlung der Implantate in diesem Bereich führt zu entzündlichen Veränderungen der umgebenden Strukturen, die sich bei anhaltender Progredienz im klinischen Bild der so genannten Periimplantitis manifestieren,

und letztendlich zu einem Implantatverlust führen können. Die Prävalenz periimplantärer Infektionen wird in der Literatur über einen Zeitraum von fünf Jahren mit 5 % - 29 % angegeben.

Zum besseren Verständnis der komplexen Biofilm-Implantat-Gewebe-Wechselwirkungen bei einer Periimplantitis wurde in der Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde die mikrobielle Diversität von Biofilmen auf Implantataufbauten in supra- und subgingivalen Bereichen mittels molekularbiologischer Analysemethoden wie Realtime-PCR und DNA-Einzelstrang-Konformations-Polymorphismusanalyse mit anschließender Sequenzierung evaluiert. Insbesondere der Einfluss verschiedener Kovariablen (freie Oberflächenenergie, Lokalisation, Materialrauigkeit) wurde dabei in den Fokus der Untersuchungen gerückt. So konnte neben einem signifikanten Unterschied zwischen der Biofilmbildung in supra- und subgingivalen Bereichen auch ein Einfluss der unterschiedlichen Oberflächenrauigkeiten auf die Biofilmbildung gezeigt werden. Um darüber hinaus auch die zellulären Veränderungen der periimplantären Gewebe beim Auftreten einer Periimplantitis verstehen zu können, wurden Gingiva-Proben bei Patienten mit dem klinischen Bild einer Periimplantitis entnommen, und eine vergleichende RNA-Analyse in Kooperation mit dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung durchgeführt.

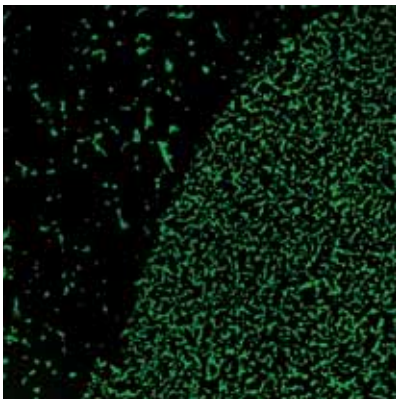


Abb. 3: Streptokokkus mutans auf funktionalisiertem Titanprüfkörper der ersten Generation mit Teilbeschichtung: Bakterium adhärirt fast ausschließlich im unfunktionalisierten Bereich

Um in Zukunft die Anzahl bakteriell induzierter Implantatverluste deutlich reduzieren zu können, wird die Entwicklung von Implantatoberflächen angestrebt, die eine Biofilmanlagerung verhindern, um so das Auftreten periimplantärer Infektionen zu minimieren und die Langzeitstabilität dentaler Implantate zu verbessern.

Für diese Entwicklung wurden Titanprüfkörper in verschiedener Weise chemisch und physikalisch funktionalisiert und in bakteriellen Kulturen die antibakterielle Wirksamkeit auf typische Bakterienpezies der Mundhöhle untersucht. So wurden Streptokokken der Mutansgruppe auf den funktionalisierten Titanplättchen ausgesät und in einem speziellen Medium inkubiert. Nach Anfärbung der Bakterien mittels Acridin Orange konnte die bakterielle Besiedelung mittels konfokaler Laser-Scanning-Mikroskopie (CLSM) ausgewertet werden (Abb. 1). Die Aufnahmen zeigten für einige Proben eine „Patternbildung“ der Bakterien (Abb. 2) als ein Zeichen für bakterielle Stressreaktionen, das in der Literatur besonders als Reaktion auf antibakterielle Beschichtungen beschrieben wird. Im weiteren Verlauf wurden die Oberflächen, welche sich im ersten Screening als vielversprechend herausgestellt hatten,

weiterentwickelt und auf teilfunktionalisierten Titanprüfkörpern einer mehrstündigen Inkubation und anschließender Fluoreszenzfärbung unterzogen. Die CLSM-Aufnahmen zeigten eine fast vollständige Bakterienfreiheit auf dem funktionalisierten Anteil, bei zeitgleicher Bakterienakkumulation im Bereich der unbeschichteten Oberfläche (Abb. 3). Ein zukünftiger Einsatz von oberflächenfunktionalisierten Implantaten in medizinischen oder zahnmedizinischen Bereichen erfordert zusätzlich zur antibakteriellen Wirkung eine uneingeschränkte Biokompatibilität. Um toxische Einflüsse ausschließen zu können, wurden die funktionalisierten Titanprüfkörper daher zusätzlich mittels humaner Gingivafibroblasten besiedelt und über einen Zeitraum von 24 und 72 Stunden inkubiert. Mit Hilfe eines Lactat-Dehydrogenase-Assays wurde zu diesen Zeitpunkten eine Bestimmung aller adhären-ten Zellen durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den oberflächenbeschichteten und den unbeschichteten Prüfkörpern in Bezug auf die Anzahl adhären-ter Zellen nach 24 Stunden. Auch die Zellproliferation innerhalb von 72 Stunden erwies sich auf allen untersuchten Oberflächen als annähernd gleich.

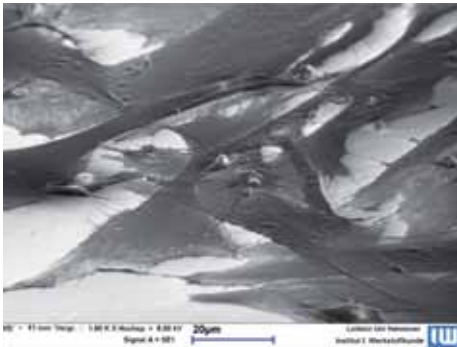


Abb. 4: REM-Aufnahme von Fibroblasten mit typischer Zellmorphologie auf nicht funktionalisiertem Titanprüfkörper

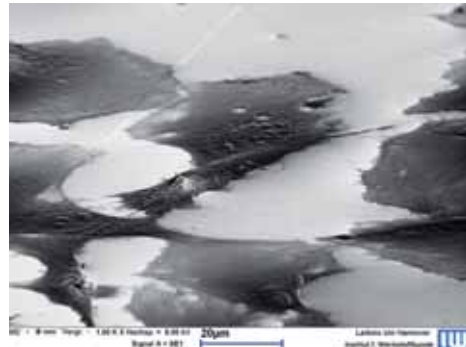


Abb. 5: REM-Aufnahme von Fibroblasten mit abgerundeter Zellmorphologie auf funktionalisiertem Titanprüfkörper

Um den Einfluss der unterschiedlichen Oberflächenfunktionalisierungen auf die Morphologie der Gingivafibroblasten zu evaluieren, wurden zusätzlich rasterelektronenmikroskopische (REM) Aufnahmen angefertigt. Diese zeigten leichte morphologische Veränderungen der Gingivafibroblasten auf den funktionalisierten Titanprüfkörpern (Abb. 3 und 4).

Ein Implantatverlust in Folge einer bakteriellen Infektion stellt nicht alleine in der Zahnmedizin ein immer größer werdendes Problem dar. In vielen Bereichen der Medizin führt die bakterielle Kontamination von Implantaten häufig zu lebensbedrohlichen Komplikationen. Als Therapie steht in solchen Fällen ausschließlich eine frühzeitige Explantation mit einer begleitenden antibiotischen Therapie zur Verfügung. In zahlreichen interdisziplinären und zum Großteil durch Drittmittel geförderten Forschungsprojekten werden daher die in der Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde etablierten analytischen Methoden eingesetzt, um auch in diesen Bereichen ein grundlegendes Verständnis über die Ätiologie derartiger Infektionen zu erlangen, und um die Entwicklung von optimierten Implantatoberflächen nachhaltig voranzutreiben.

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Heuer, Wieland (Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Klinik f. Zahnerhaltungskunde der Universität des Saarlands, Institut f. Werkstoffkunde, Leibniz Universität Hannover, Institut f. Technische Chemie, Universität Braunschweig, Helmholtz-Zentrum; Förderung: SFB 599, BMBF

Weitere Forschungsprojekte

Reduktion der Korrosions- und Frakturanfälligkeit keramischer Implantat-Abutments

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Dittmer, Marc (Dr. med. dent.), Kohorst, Philipp (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Bach, Friedrich-Wilhelm (Prof. Dr.-Ing.), Hübsch, Christoph (Dipl.-Geow.), Jendras, Michael (Dr. rer. nat.), Institut für Werkstoffkunde (IW), Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG, BCE Special Ceramics Mannheim

Untersuchung des Haftmechanismus zwischen Gerüst- und Verblendkeramik

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Denkena, Behrend (Prof. Dr.-Ing.), Breidenstein, B. (Dr. rer. nat.), Institut für Fertigungstechnik und Werkzeugmaschinen (IFW), Leibniz Universität Hannover

Untersuchung mechanischer Spannungen infolge thermischer Belastungen an viergliedrigen Seitenzahnbrücken aus Zirkoniumdioxid mit Hilfe der Methode der Finiten Elemente

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Dittmer, Marc (Dr. med. dent.)

In-vitro-Untersuchung zur Bruchfestigkeit von Seitenzahnbrücken aus hochfester Strukturkeramik in Abhängigkeit von Material, Vorschädigung und Gestalt

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Kohorst, Philipp (Dr. med. dent.); Förderung: 3M ESPE Dental, Seefeld, Amann-Girrbach, Pforzheim, Ivoclar-Vivadent, Ellwangen, KaVo, Leutkirch, Vita, Bad Säckingen, Degudent, Hanau

In-vitro-Untersuchung zur Bruchfestigkeit von Seitenzahnbrücken aus Zirkoniumdioxidkeramik in Abhängigkeit von der Art der Zementierung

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Kohorst, Philipp (Dr. med. dent.); Förderung: KaVo, Leutkirch

In-vitro-Untersuchung zum Randschlussverhalten von Seitenzahnbrücken aus hochfester Strukturkeramik

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Kohorst, Philipp (Dr. med. dent.); Förderung: 3M ESPE Dental, Seefeld, Amann-Girrbach, Pforzheim, Ivoclar-Vivadent, Ellwangen, KaVo, Leutkirch, Vita, Bad Säckingen, Degudent, Hanau

Charakterisierung der martensitischen Phasenumwandlung von YTZP-Keramik mittels Atomkraftmikroskops (AFM)

■ Projektleitung: Stempel, Jürgen (Dr. rer. biol. hum.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.)

Biegefestigkeit von ZrO₂-Keramik unter dem Einfluss von mechanischer und thermischer Wechselbelastung

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Kohorst, Philipp (Dr. med. dent.); Förderung: 3M ESPE Dental, Seefeld, Vita, Bad Säckingen

Zahnhartsubstanzbearbeitung mit Hilfe des Wasserabrasivstrahls

■ Projektleitung: Kohorst, Philipp (Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Institut für Werkstoffkunde der Leibniz Universität Hannover

Untersuchungen zum Verbund von Zirkoniumdioxid- und Verblendkeramiken

■ Projektleitung: Kohorst, Philipp (Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Institut für Werkstoffkunde der Leibniz Universität Hannover; Förderung: Vita Zahnfabrik, Bad Säckingen; Dentaurum, Pforzheim; 3M ESPE Dental, Seefeld

Belastbarkeit von Seitenzahnbrücken aus Zirkoniumdioxid unter Berücksichtigung der Unterstützungsstrukturen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Kohorst, Philipp (Dr. med. dent.), Dittmer, Marc (Dr. med. dent.); Förderung: Institut Straumann AG, Basel/Schweiz; Straumann CADCAM GmbH, München

In-vitro-Untersuchungen und Analysen nach der Methode der Finiten Elemente zur Belastbarkeit unterschiedlicher Implantat-Abutment-Verbindungen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Kohorst, Philipp (Dr. med. dent.), Dittmer, Marc (Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Institut für Umformtechnik der Leibniz Universität Hannover; Förderung: Astra Tech Dental, Möndal/Schweden

Erosion von Befestigungszementen und Zahnhartsubstanz im Kronenrandbereich

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Victoria, Susanna; Förderung: Haffner, Pforzheim

Frakturstabilität von Zirkoniumdioxidkronengerüsten bei unterschiedlicher Art der Keramikverblendung im Front – und Seitenzahnbereich

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.); Förderung: Ivoclar Vivadent AG, Schaan, Liechtenstein

Retention von Wurzelstiften aus Titan, Zirkoniumdioxid, Glas- und Carbonfasern bei unterschiedlicher Zementierung

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD); Förderung: VDW-Dental, München und Hahnenkratt, Königsbach-Stein

Verdrehung von gusstechnisch hergestellten Einzelkronen beim Zementieren in Abhängigkeit vom Verlauf der Präparationsgrenze und vom Vorhandensein eines Verdrehungsschutzes

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD); Förderung: Heraeus-Kulzer, Hanau

Untersuchung zur Thixotropie additionsvernetzender Abformmaterialien

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.); Förderung: Heraeus-Kulzer, Hanau/Leverkusen

Klinische Untersuchung zu Häufigkeit und Ausmaß von Verblendkeramikfrakturen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD)

Laboruntersuchung zur mechanischen Stabilität von Kunststoffverblendungen an Teleskopprothesen

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD)

Untersuchungen der mikrobiellen Diversität supra- und subgingivaler Biofilme auf implantatgetragenen Suprastrukturen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Heuer, Wieland (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Förderung: DFG, Sonderforschungsbereich 599

Untersuchungen zur Bestimmung toxischer Einflüsse polymerbeschichteter Reintitanscheiben auf Gingivafibroblasten

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Heuer, Wieland (Dr. med. dent.); Förderung: DFG, Sonderforschungsbereich 599

Analyse der mikrobiellen Diversität von Biofilmen auf Herzschrittmachern und Defibrillatoren unter Berücksichtigung des oralen Keimspektrums

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Heuer, Wieland (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

In-situ-Studie zur intraoralen Biofilmbildung auf verschiedenen dentalen Restaurationsmaterialien

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Heuer, Wieland (Dr. med. dent.) Elter, Cornelius, Bremer, Felicia (Dr. med. dent.); Förderung: Astra Tech, Göteborg, Schweden

Influence of different implant fixed reconstruction designs on clinical and microbial parameters

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Heuer, Wieland (Dr. med. dent.), Kettenring, Andreas, Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Stumpp, Nico (Dr. rer. nat.)

Untersuchung zur Wirksamkeit und Biokompatibilität von Poly-(4-Vinyl-N-Hexylpyridiniumbromid) als antibakterielle Implantatbeschichtung

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Heuer, Wieland (Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.)

Biokompatibilitätsuntersuchungen zu innovativen Keramikbeschichtungen auf Titanoberflächen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Heuer, Wieland (Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.)

Analyse der initialen Biofilmbildung auf implantatgetragenen Titanaufbauten mittels konfokaler Laser-Scanning-Mikroskopie

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Heuer, Wieland (Dr. med. dent.), Grade, Sebastian (Dipl.-Biotechnolog.)

Analyse der antibakteriellen Wirkung innovativer polykationischer Copolymerbeschichtungen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Heuer, Wieland (Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG, Sonderforschungsbereich 599

Influence of lingual orthodontic therapy on clinical and microbial parameters

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Heuer, Wieland (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Klinik für Kieferorthopädie, Medizinische Hochschule Hannover

Etablierung eines Tiermodells zur Untersuchung der Dynamik von Biofilmen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Heuer, Wieland (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Kliniken für Herz-, Thorax, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Neurochirurgie, Orthopädie (im Annastift), Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde der Medizinischen Hochschule Hannover

Analyse des oralen Biofilms bei Patienten mit Herz-/Gefäßerkrankung

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Ismail, Fadi (Dr.), Bremer, Felicia (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Klinik für Herz-, Thorax, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Medizinischen Hochschule Hannover

Oberflächenfunktionalisierung dentaler Implantate mittels mechanischer Nanostrukturierungen zur Verminderung der Adhäsion oraler Biofilme

■ Projektleitung: Kohorst, Philipp (Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Laser Zentrum Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Untersuchungen zur Biokompatibilität eines Deliverysystems für Zytokine auf der Basis modifizierter Hydroxyethylstärke

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Abteilung Technische Chemie Makromolekularer Stoffe der TU Braunschweig

Darstellung der zellulären Antwort von Knochenvorläuferzellen auf die Applikation von Wachstumsfaktoren im Laborversuch

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Abteilung Technische Chemie Makromolekularer Stoffe der TU Braunschweig; Förderung: Dr. Dorka-Stiftung

Analyse der mikrobiellen Diversität von Biofilmen auf Augenprothesen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Schnaidt, Ulrike (Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover

Randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie zum Einfluss von Okklusionsschienen auf den Therapieerfolg bei Patienten mit Kraniomandibulären Dysfunktionen (CMD)

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Ismail, Fadi (Dr.), Schwabe, Lena (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Abteilung Zahnärztliche Prothetik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Epidemiologische Studien zum Vorliegen der Kraniomandibulären Dysfunktion in der Bevölkerung

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Schwabe, Lena (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Abteilung Epidemiologie der Medizinischen Hochschule Hannover (Prävention und Rehabilitation in der System- und Versorgungsforschung)

Beeinflussung der Lebensqualität bei Patienten mit Kraniomandibulärer Dysfunktion (CMD)

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Stempel, Jürgen (Dr. rer. hum. biol.), Schwabe, Lena (Dr. med. dent.), Ismail, Fadi (Dr.); Kooperationspartner: Klinik für Medizinische Psychologie, Medizinische Hochschule Hannover

Überlebensrate und Komplikationsrate von festsitzendem Zahnersatz auf Implantaten

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Schwabe, Lena (Dr. med. dent.)

Überlebensrate von herausnehmbarem implantatgetragenen Zahnersatz in Abhängigkeit von der Art der Konstruktion

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Schwabe, Lena (Dr. med. dent.)

Randomisierte klinische Vergleichsstudie zur Bewährung von glasfaserverstärkten Langzeitprovisorien aus Kunststoff

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Senge, Matthias; Förderung: 3M ESPE Dental, Seefeld

Untersuchung zur Langzeitstabilität von keramischen Implantatabutments

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Heuer, Wieland (Dr. med. dent.)

Basisdaten Epithetik

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Bremer, Felicia (Dr. med. dent.), Schnaidt, Ulrike (Dr. med.dent.)

Klinische, röntgenologische und morphologische Untersuchungen zu Art und Frequenz von stomatologischen Erkrankungen bei deutschen Holstein Friesian-Kühen

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD); Kooperationspartner: Klinik für Rinder der Tierärztlichen Hochschule Hannover.

Studentische Akzeptanz eines internetbasierten Lernsystems für die vorklinische Lehre

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Victoria, Susanna

Entwicklung einer Internet-Lernplattform für die klinischen prothetischen Kurse und Bewertung der studentischen Akzeptanz

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Heuer, Wieland (Dr. med. dent.), Meckfessel, Sandra, Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.)

Aufbau eines Tierversuchsmodells zur Untersuchung der Revaskularisierung von Knochendefekten

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Ulmer, Franziska, Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Klink für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

Originalpublikationen

Demling A, Ismail F, Fauska K, Schwestka-Polly R, Stiesch-Scholz M. Änderung der Kondylenposition nach Eingliederung verschiedener Okklusionsschienen. Dt. Zahnaerztl. Z. 2008;63(11):749-754

Demling A, Ismail F, Heßling K, Fink M, Stiesch-Scholz M. Pilotstudie zum Einfluss von physikalischer Therapie auf objektive und subjektive Parameter

bei CMD. Dt. Zahnaerztl. Z. 2008;63(3):190-199

Eisenburger M, Riechers J, Borchers L, Stiesch-Scholz M. Load-bearing capacity of direct four unit provisional composite bridges with fibre reinforcement. J.Oral Rehabil. 2008;35(5):375-381

Elter C, Heuer W, Demling A, Hannig M, Heidenblut T, Bach FW, Stiesch-Scholz M. Supra- and sub-

gingival biofilm formation on implant abutments with different surface characteristics. *Int.J.Oral Maxillofac.Implants* 2008;23(2):327-334

Heuer W, Elter C, Demling A, Suerbaum S, Heidenblut T, Bach FW, Hannig M, Stiesch-Scholz M. Analyse der initialen Biofilmbildung auf oberflächenmodifizierten Healing-Abutments. *Dt. Zahnärztl. Z.* 2008;63(9):632-638

Kohorst P, Dittmer MP, Borchers L, Stiesch-Scholz M. Influence of cyclic fatigue in water on the load-bearing capacity of dental bridges made of zirconia. *Acta Biomater.* 2008;4(5):1440-1447

Kohorst P, Dittmer MP, Herzog TJ, Borchers L, Stiesch-Scholz M. Belastbarkeit viergliedriger ZrO₂-Brücken – Einfluss von Gerüstwerkstoff und Vorschädigung. *Dt. Zahnärztl. Z.* 2008;63(4):265-273

Kusche CH, Liepe S, Tschernitschek H. Misserfolge und Fehlerquellen prothetischer Versorgungen - eine Auswertung von prothetischen Mängelgutachten. *Dt. Zahnärztl. Z.* 2008;63(9):614-622

Lühns A-K, Guhr S, Schilke R, Borchers L, Geurtsen W, Günay H. Shear bond strength of self-etch adhesives to enamel with additional phosphoric acid etching. *Oper Dent* 2008;33(2):155-162

Ramackers W, Friedrich L, Tiede A, Bergmann S, Schuettler W, Schuerholz T, Mengel M, Goudeva L, Ganser A, Klempnauer J, Piepenbrock S, Winkler M. Effects of pharmacological intervention on coagulopathy and organ function in xenoperfused kidneys. *Xenotransplantation* 2008;15(1):46-55

Schwabe L, Gerke A, Stempel J, Erb C, Tschernitschek H. Adäquate Prothesenreinigung - eine Frage des Sehvermögens? *DZZ* 2008;63(5):324-329

Stiesch M, Kohorst P, Grade S, Stempel J, Heuer W. Quantitative Analyse der initialen Biofilmbildung

auf implantatgetragenen Titanaufbauten mittels konfokaler Laser-Scanning-Mikroskopie. *ZWR* 2008;117(12):620-627

Tschernitschek H, Guertsen W. 1908 - Ein impulsgebendes Jahr für die Zahnmedizin. *Dt. Zahnärztl. Z.* 2008;63(6):3-5

Vetere F, Behrens H, Schuessler JA, Holtz F, Misiti V, Borchers L. Viscosity of andesite melts and its implication for magma mixing prior to Unzen 1991-1995 eruption. *Journal of Volcanology and Geothermal Research* 2008;175(1-2):208-217

Winkel A, Stricker S, Tylzanowski P, Seiffart V, Mundlos S, Gross G, Hoffmann A. Wnt-ligand-dependent interaction of TAK1 (TGF-beta-activated kinase-1) with the receptor tyrosine kinase Ror2 modulates canonical Wnt-signalling. *Cell. Signal.* 2008;20(11):2134-2144

Übersichtsarbeiten

Ibrahim Z, Gassmann G, Zöllner A, Tschernitschek H, Jackowski J. Mikroleakage der Implantatkomponenten - Klinische Bedeutung und Behandlung durch Versiegelung. *ZWR* 2008;117(12):648-652

Tschernitschek H, Guertsen W. Kreuzallergie Kobalt-Nickel. *Dt. Zahnärztl. Z.* 2008;63(7):462-463

Abstracts

2008 wurden 14 Abstracts publiziert.

Promotionen

Brinkmann, Henrieke: Experimentelle In-vitro-Untersuchung zur Passgenauigkeit viergliedriger Seitenzahnbrücken aus Zirkoniumdioxid.

Wissenschaftspreise

Kohorst, Philipp (Dr. med. dent.): Dissertationspreis des „Kuratoriums Perfekter Zahnersatz“ für

die Arbeit „Experimentelle In-vitro-Untersuchung zur Belastbarkeit viergliedriger Seitenzahnbrücken aus Zirkoniumdioxid“.

Patente

Kohorst, Philipp (Dr. med. dent.):Gerät zur Überprüfung der Kauebene von höckerlosen Prothesen.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.): Reviewer für Journal of Oral Rehabilitation, Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift, Cranio, Lasers in Surgery & Medicine; Hochschulmentorin für den DGZMK / BZÄK / Dentsply-Förderpreis; Mitglied des PEERS (Platform for exchange of education, research and science) Fachgremiums Wissenschaft, Mitglied im Direktorium des Forschungsverbundes Crossbit, Gutachterin für Anträge bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Wissenschaftlicher Beirat der ZWR.

Kohorst, Philipp (Dr. med. dent.): Reviewer für Acta Biomaterialia, Journal of Biomaterials Applications.

Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent, PhD): Reviewer für Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift, Archives of Oral Biology, The Journal of Physical Chemistry, Caries Research.

Borchers, Lothar (Dr.-Ing.): Reviewer für Dentomaxillofacial Radiology und European Journal of Oral Sciences, Mitglied im Normenausschuss Dental des DIN in folgenden Arbeitsgruppen: D 9 (Gipse, Wachse, Einbettmassen) als Obmann, D 17i (Keramik-/Metallkeramik-Systeme), D 22 (Dentale Abformmaterialien), Nationaler Delegierter im Subcommittee 2 des Technical Committee 106 (Dentistry) der International Organization for Standardization (ISO) in folgenden Arbeitsgrup-

pen: WG 1 (Dental Ceramics), WG 7 (Impression Materials), WG 13 (Dental Investments), WG 18 (Dental Waxes).

Elter, Cornelius: Reviewer für Journal of Maxillofacial Implants.

Bremer, Bernd (Dr. med. dent.) : Erster Vorsitzender des Landesverbandes Implantologie Niedersachsen der Deutschen Gesellschaft für Implantologie.

Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde

■ Direktor: Prof. Dr. Werner Geurtsen

Tel: 0511 / 532-4816 • E-Mail: geurtsen.werner@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/269.html

Forschungsprofil

Die Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde ist Teil des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte sind die Kinderzahnheilkunde und Prophylaxe, die konservierende Zahnheilkunde (Zahnhartsubstanzlehre einschließlich Kariologie und konservierend-restaurative Zahnheilkunde) die Endodontie, die Parodontologie und (Peri-)Implantologie sowie zellbiologische Untersuchungen zur Biokompatibilität von zahnärztlichen Füllungsmaterialien. Die Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde verfügt neben einem Zellkultur- und Molekularbiologielabor über ein Histologielabor sowie ein Rasterelektronenmikroskop als etablierte wissenschaftliche Forschungseinrichtung. In der Forschungsevaluation an niedersächsischen Hochschulen und Forschungseinrichtungen 2004 wurde die von der Abteilung betriebene Forschung als erstklassig bezeichnet.

Forschungsprojekte

Orale Manifestationen, Therapie und Prävention bei Patienten mit Marfan-Syndrom

Das Marfan-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Bindegewebserkrankung. Die Ursache beim klassischen Marfan-Syndrom Typ 1 (MFS 1) liegt in Mutationen des Fibrillin 1- Gen (FBN1-Gen). Fibrillin, ein Glykoprotein, welches von Fibroblasten sezerniert wird, ist neben einigen anderen spezifischen Proteinen Hauptbestandteil der Mikrofibrillen. Die Mikrofibrillen sind extrazelluläre Bestandteile von elastischen Fasern, welche in der Haut, Sehnen, Knorpel, Muskeln, Nieren, Perichondrium, Periost, Blutgefäßen, Pleura, Dura Mater und in den Zonulafasern der Linse vorkommen. Das Desmodont (periodontal ligament = PDL) befindet sich zwischen der Wurzeloberfläche des Zahnes und dem Alveolarknochen. Das PDL ist ein fibröses, gelartiges Bindegewebe, das einen ausgeprägten Kollagenfaserapparat, Blut- und Lymphgefäße sowie Nerven beinhaltet. Der Faserapparat besteht hauptsächlich aus Kollagen (Typ I und Typ III) und elastischen Fasern deren größter Anteil das Fibrillin 1 ist. Aufgrund der variablen Merkmalsausprägung ist die Abgrenzung des Marfan-Syndroms zu anderen klinischen Syndromen (Ehlers-Danlos-Syndrom, Kongenitale kontrakte Arachnodaktylie) erschwert. Eines der häufigen Risikomerkmale ist die Erkrankung des kardiovaskulären Systems, dessen Veränderungen zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen können. Die durchschnittliche

Lebenserwartung von Patienten mit dem Marfan-Syndrom liegt ohne Therapie bei 32 Jahren und kann bei optimierter Therapie auf über 60 Jahre gesteigert werden. Studien diskutieren einer Prävalenz von 1:3000 für das Marfan-Syndrom vom Typ 1. Da die Betroffenen meist heterozygot sind, erkranken ca. 50% ihrer Kinder. In etwa 30 % der Fälle handelt es sich um Neumutationen und nicht um eine von einem Elternteil vererbte Mutation. Orale Manifestationen sind bei Patienten mit Marfan-Syndrom bisher nur selten beschrieben worden. Lediglich ein erhöhtes Auftreten von Kiefergelenkdysfunktionen, aber auch parodontalen Veränderungen und eine erhöhte Kariesprävalenz werden in der Literatur diskutiert. Im Rahmen dieser Studie soll untersucht werden, inwieweit sich diese Veränderungen auf die Gesundheit der oralen Gewebe sowie auf die Zahn- und Kieferstellung auswirken. Des Weiteren werden pulpale Veränderungen, insbesondere nach orthodontischen Zahnbewegungen untersucht.

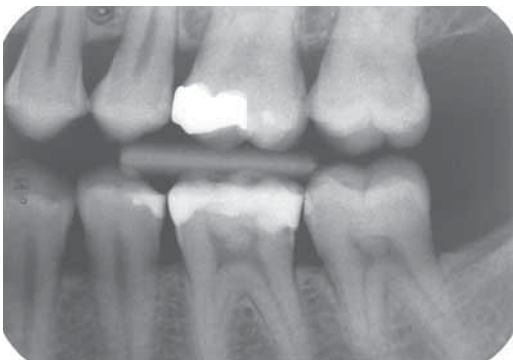


Abb. 1: Pulp stones are present in both mandibular molars, and both molars in the maxilla display pulp obliteration

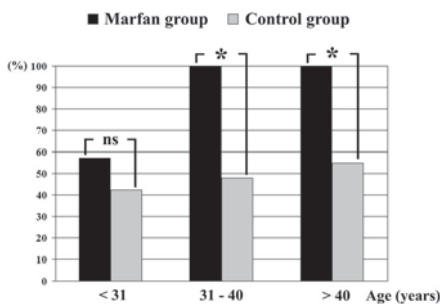


Abb. 2: Frequency of subjects with pulp calcifications according to age category in both groups. *P<.05; ns: not significant

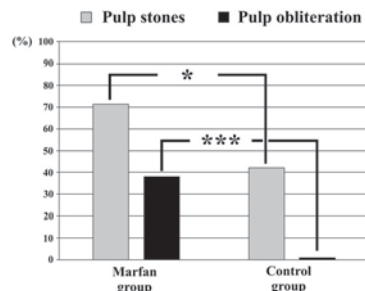


Abb. 3: Frequency of subjects with pulp stones or pulp obliteration in both groups. *P<.05; ***P<.001

Die hierbei gewonnenen epidemiologischen und klinischen Daten sollen dazu beitragen bei Patienten mit Marfan-Syndrom, spezifische zahnärztliche und kieferorthopädische Präventions- und Therapiekonzepte zu entwickeln. Das Vorhandensein von kariösen Läsionen, verbunden mit Zahnschmerzen, kann zu deutlichen Beeinträchtigungen des Kauvermögens führen, Zahn- und Kieferfehlstellungen verstärken und nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit des Gesamtorganismus mit sich bringen. Gerade diese Patienten besitzen ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen. Zahlreiche Studien belegen eine Assoziation zwischen einer Bakteriämie, verursacht durch eine orale Infektion

wie eine Parodontitis und koronaren Herzerkrankungen. Parodontale Erkrankungen besitzen einen genetischen Hintergrund. Die derzeit aktuelle Klassifikation der Parodontalerkrankungen listet einige seltene genetische Störungen, die mit einer erhöhten Anfälligkeit für parodontale Symptomatiken assoziiert sind, auf. Dazu zählen verschiedene Syndrome, wie zu Beispiel das Down-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom, Leukocyte-Adhesion-Deficiency-Syndrom (LADS), Papillon-Lefèvre-Syndrom, Cohen-Syndrom oder die Hypophosphatasie. Diesen Erkrankungen liegen zumeist eindeutige genetische Kollagenese-, Prokollagenpeptidase- und Kollagendefekte zugrunde, die eine aggressiv verlaufende Parodontitis manifestieren. Ziel ist es nach spezifischen oralen Markern zu suchen, die die Diagnose unterstützen und erleichtern. Erste Ergebnisse zeigen, dass gerade junge Patienten mit Marfan Syndrom eine erhöhte Prävalenz für die Kalzifizierung und Obliteration der Pulpa besitzen (Abb. 1, 2, 3). In der Literatur werden bisher zwei Ursachen für die möglichen Veränderungen der Pulpa unterschieden. Zum einen sind es Alterungsprozesse, bei denen die Pulpa keinen äußeren Einflüssen ausgesetzt war und histologische Veränderungen Ausdruck des Alters selbst sind ohne dass das Gewebe direkten äußeren Einflüssen ausgesetzt war. Sie können aber auch als Folge von funktionell-physiologischen Einfluss entstanden sein. Zu diskutieren wäre eine dritte Möglichkeit, eine genetische Komponente in Form eines Kollagendefektes. Für eine endodontische und orthodontische Therapie könnte dies von Bedeutung für einen Behandlungserfolg sein.

■ Projektleitung: Rahman, Alexander (Dr. med.dent.); Kooperationspartner: MHH; Förderung: Marfan-Hilfe Deutschland

Weitere Forschungsprojekte

Oxidative Schäden durch Methacrylate an der DNA von oralen und systemischen Zelle

■ Projektleitung: Leyhausen, Gabriele (Dr. rer. nat.); Förderung: DGZMK

Einfluss von Bestandteilen zahnärztlicher Kunststoffe auf die Sekretion und Genexpression inflammatorischer Zytokine und die Aktivitätszustände wichtiger Signaltransduktionsketten in menschlichen oralen Zellen

■ Projektleitung: Volk, Joachim (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Rathmer, Reinhold (Dr.) Neue Gruppe; Förderung: Neue Gruppe

Biomimetische medizinische und zahnmedizinische Materialien mit nanoskaliger Struktur

■ Projektleitung: Geurtsen, Werner (Prof. Dr. med.dent.); Förderung: BMBF, MHH

Molecular interactions of dental resins with human oral and intestinal cells

■ Projektleitung: Geurtsen, Werner (Prof. Dr. med.dent.); Förderung: DFG

Zahnärztliche Gesundheitsfrühförderung für Mütter und Kinder aus sozial benachteiligten Familien – ein Begleitprojekt von „Pro Kind-Niedersachsen / Bremen / Sachsen

■ Projektleitung: Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med.dent.); Kooperationspartner: Stiftung „Pro Kind“, Kriminologisches Forschungsinstitut Niedersachsen e.V., Institut für Sonderpädagogik der Philosophischen Fakultät, Leibniz Universität, Institut für Öffentliche Finanzen; Förderung: AWD Hannover

Scherhaftkraft-Untersuchung selbstadhäsiver experimenteller Zement

■ Projektleitung: Lührs, Anne-Katrin (Dr. med.dent.); Förderung: Wirtschaft

In-vitro- und In-vivo-Nachweis Bisphenol A-induzierter Gentoxizität an humanen oralen Zielzellen

■ Projektleitung: Lührs, Anne-Katrin (Dr. med.dent.); Kooperationspartner: Frauenhofer Institut; Förderung: TUI-Stiftung

Systemische Verteilung von Bisphenol-A, Bis-GMA und Bis-DMA im menschlichen Organismus

■ Projektleitung: Lührs, Anne-Katrin (Dr. med.); Förderung: HiLF-Projekt

Die physiologische Bedeutung von antimikrobiellen Peptiden in oralen Epithelzellen im Verlauf einer experimentellen induzierten oralen Entzündung

■ Projektleitung: Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med.dent.); Förderung: HiLF

Kronenpräparation unter Berücksichtigung der biologischen Breite mit neuartigen Instrumenten (Erhaltung parodontaler Gesundheit bei restaurativen Versorgung) - Verletzung der biologischen Breite im approximalen Bereich und parodontalen Gesundheit

■ Projektleitung: Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med.dent.); Förderung: Wirtschaft

Bearbeitungsmöglichkeiten der Wurzeloberfläche im Rahmen parodontaler Therapie durch verschiedene neuartige Instrumente zur Wiederherstellung biologisch akzeptabler Wurzeloberfläche (Voraussetzung für die parodontale Regeneration)

■ Projektleitung: Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med.dent.); Förderung: Wirtschaft

Kenntnisstand (Befragung) der Migrantinnen über die Bedeutung und Selbsteinschätzung der Zahn- und Mundgesundheit für Mutter und Kind

■ Projektleitung: Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med.dent.)

Die Rolle der Ernährung bei entzündlichen Parodontalerkrankungen und Zahn- und Mundgesundheit bei Vegetariern

■ Projektleitung: Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med.dent.)

Einfluss einer zusätzlichen Oberflächenbehandlung auf die Scherhaftkraft selbstadhäsiver Zemente an humanem Schmelz und Dentin in vitro

■ Projektleitung: Lührs, Anne-Katrin (Dr. med.dent.)

Studie zur Verbesserung der Mundgesundheit bei Sklerodermie-Patienten

■ Projektleitung: Lührs, Anne-Katrin (Dr. med.dent.); Kooperationspartner: Klinische Immunologie, MHH

Parodontale Untersuchung bei HIV-infizierten Patienten unter stabiler hochaktiver antiretroviraler Kombinationstherapie und bei Therapie-naiven Patienten mit Immundefekt

■ Projektleitung: Günay, Hüsametlin (Prof. Dr. med.dent.)

Parodontitis als Risikofaktor (-indikator) für systemische Erkrankungen

■ Projektleitung: Günay, Hüsametlin (Prof. Dr. med.dent.)

Mikrobiologische und parodontale Veränderungen nach kombiniert kieferorthopädisch-kieferchirurgischer Therapie

■ Projektleitung: Staufenbiel, Ingmar (Dr. med.dent.); Kooperationspartner: Demling, A. (Dr. med.)
Klinik für Kieferorthopädie

Einfluss einer zusätzlichen Phosphorsäurekonditionierung auf die Scherhaftkraft selbstkonditionierender Adhäsivsysteme

■ Projektleitung: Lührs, Anne-Katrin (Dr. med.dent.)

Zahnärztliche Gesundheitsfrühförderung und Langzeitprävention - Kariesprävalenz bei Mutter und Kind. IV. Phase

■ Projektleitung: Günay, Hüsametlin (Prof. Dr. med.dent.)

Evaluation des periimplantären Weich- und Hartgewebes nach Kieferkammaugmentation mit einem Transplantat aus zygomatiko-alveolaris

■ Projektleitung: Günay, Hüsametlin (Prof. Dr. med.dent.)

Komposite in Klasse V-Kavitäten in vivo – Langzeitstabilität in Abhängigkeit vom Präparationsdesign

■ Projektleitung: Lührs, Anne-Katrin (Dr. med.dent.)

Zahnfleischfarbene Kompomere – klinische Ergebnisse nach 36 Monaten

■ Projektleitung: Lührs, Anne-Katrin (Dr. med.dent.)

Originalpublikationen

- Bauss O, Freitag S, Röhling J, Rahman A. Influence of Overjet and Lip Coverage on the Prevalence and Severity of Incisor Trauma. *J Orofac Orthop* 2008;69:402-410
- Bauss O, Neter D, Rahman A. Prevalence of pulp calcifications in patients with Marfan syndrome. *Oral Surg.Oral Med.Oral Pathol.Oral Radiol.Endod.* 2008;106(6):e56-61
- Bauss O, Rohling J, Rahman A, Kiliaridis S. The effect of pulp obliteration on pulpal vitality of orthodontically intruded traumatized teeth. *J.Endod.* 2008;34(4):417-420
- Bauss O, Zonios I, Rahman A. Root development of immature third molars transplanted to surgically created sockets. *J.Oral Maxillofac.Surg.* 2008;66(6):1200-1211
- Dommisch H, Peus K, Kneist S, Krause F, Braun A, Hedderich J, Jepsen S, Eberhard J. Fluorescence-controlled Er:YAG laser for caries removal in permanent teeth: a randomized clinical trial. *Eur.J.Oral Sci.* 2008;116(2):170-176
- Dommisch H, Steglich M, Eberhard J, Winter J, Jepsen S. Phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor LY 294002 blocks *Streptococcus mutans*-induced interleukin (IL)-6 and IL-8 gene expression in odontoblast-like cells. *Int.Endod.J.* 2008;41(9):763-771
- Eberhard J, Bode K, Hedderich J, Jepsen S. Cavity size difference after caries removal by a fluorescence-controlled Er:YAG laser and by conventional bur treatment. *Clin.Oral Investig.* 2008;12(4):311-318
- Eberhard J, Jepsen S, Jervoe-Storm PM, Needleman I, Worthington HV. Full-mouth disinfection for the treatment of adult chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2008;(1)(1):CD004622
- Eberhard J, Jervoe-Storm PM, Needleman I, Worthington H, Jepsen S. Full-mouth treatment concepts for chronic periodontitis: a systematic review. *J.Clin.Periodontol.* 2008;35(7):591-604
- Eberhard J, Menzel N, Dommisch H, Winter J, Jepsen S, Mutters R. The stage of native biofilm formation determines the gene expression of human beta-defensin-2, psoriasin, ribonuclease 7 and inflammatory mediators: a novel approach for stimulation of keratinocytes with in situ formed biofilms. *Oral Microbiol.Immunol.* 2008;23(1):21-28
- Grigull L, Bohn G, Schilke R. Ein 1x1 der Impfungen und Kinderkrankheiten: warum Kinderkrankheiten auch für Zahnärzte interessant sind. *ZWR* 2008;117(3):105-110
- Guhr S, Günay H, Lührs A -K. Einfluss von Kalziumhydroxidlinern auf die Dentinhaftung selbstkonditionierender Adhäsivsysteme. *Dt. Zahnärztl. Z.* 2008;63(2):120-127
- Günay H, Bohnenkamp A. Periimplantäre Infektionen (I). *Die Quintessenz: Quintessenz-Team-Journal* 2008;38(2):79-87
- Günay H, Bohnenkamp A. Periimplantäre Infektionen (II). *Die Quintessenz: Quintessenz-Team-Journal* 2008;38(3):161-168
- Günay H, Dogan S, Guertsen W. Harvesting technique using a mucotome and modified surgical procedure for root coverage with enamel matrix derivatives with and without a connective tissue graft. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008;28(5):496-507
- Günay H, Dogan S, Guertsen W. Entnahmetechnik mit einem Mukotom und einem modifizierten chirurgischen Verfahren zur Wurzeldeckung mit EMD mit und ohne Bindegewebstransplantat. *Int J Par Rest Zahnheilkd* 2008;28(5):479-489

Jepsen S, Acil Y, Peschel T, Kargas K, Eberhard J. Biochemical and morphological analysis of dentin following selective caries removal with a fluorescence-controlled Er:YAG laser. *Lasers Surg. Med.* 2008;40(5):350-357

Krause F, Braun A, Lotz G, Kneist S, Jepsen S, Eberhard J. Evaluation of selective caries removal in deciduous teeth by a fluorescence feedback-controlled Er:YAG laser in vivo. *Clin. Oral Investig.* 2008;12(3):209-215

Lührs A -K, Guhr S, Schilke R, Borchers L, Geurtsen W, Günay H. Shear bond strength of self-etch adhesives to enamel with additional phosphoric acid etching. *Oper Dent* 2008;33(2):155-162

Müller W EG, Wang X, Kropf K, Ushijima H, Geurtsen W, Eckert C, Tahir MN, Tremel W, Boreiko A, Schloßmacher U, Li J, Schröder HC. Bioorganic/inorganic hybrid composition of sponge spicules: Matrix of the giant spicules and of the comitalia of the deep sea hexactinellid *Monorhaphis*. *J Struct Biol* 2008;161(2):188-203

Putzer P, Hoy L, Günay H. Highly concentrated EDTA gel improves cleaning efficiency of root canal preparation in vitro. *Clin. Oral Investig.* 2008;12(4):319-324

Schilke R, Felgenhauer F, Grigull L. Zahnmedizinische Vernachlässigung von Kindern. *Kinder- und Jugendmedizin* 2008;8(8):499-504

Tschernitschek H, Guertsen W. 1908 - Ein impulsgebendes Jahr für die Zahnmedizin. *Dt. Zahnärztl. Z.* 2008;63(6):3-5

Übersichtsarbeiten

Guenay H. Zahnärztliche Gesundheitsfrühförderung - ein Frühpräventionskonzept für Risikogruppen. *Zahnärztl Gesundheitsdienst* 2008;38(3):4-9

Guenay H, Luehrs AK. Periodontal Recessions with Class V-Defects. *Arab dental* 2008;20:34-41

Guenay H, Luehrs AK, Geurtsen W. Veneer preparation with diamond instruments with guiding pin. *Arab dental* 2008;20:4-10

Buchbeiträge, Monografien

Guertsen W. Polymethylmethacrylate Resins. In: Schmalz G, Arenholt-Bindslev D. [Hrsg.]: *Biocompatibility of Dental Materials*. -Berlin, Heidelberg: Springer, 2009. S.255-267

Abstracts

2008 wurden 22 Abstracts publiziert.

Promotionen

Guhr, Silke (Dr. med. dent.): Einfluss von Calciumhydroxidlinern auf die Scherkraft selbstkonditionierender Adhäsivsysteme.

Khoramnia, Mariam (Dr. med.dent.): In-vitro-Vergleich der pH-Wert-Entwicklung in Bakterien-suspensionen mit probiotischen und kariogenen Laktobazillen bei Verwendung verschiedener Kohlenhydratquellen.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med.dent.): Zahnärztliche Gesundheitsfrühförderung für Mütter und Kinder aus sozial benachteiligten Familien: ein Begleitprojekt von „Pro Kind-Niedersachsen / Bremen / Sachsen (In Kooperation mit der Stiftung Pro Kind, Kriminologisches Forschungsinstitut Niedersachsen).

Geurtsen, Werner (Prof. Dr. med.dent.): Hauptschriftleiter „Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift“; Gründungs-Mitschriftleiter der Zeitschrift „Clinical Oral Investigations“; Editorial Boards Mitglied `Clinical Oral Investigations`; Editorial Boards Mitglied `Journal of Dental Research`.

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Siegfried Piepenbrock

Tel.: 0511 / 532-2489 • E-Mail: piepenbrock.siegfried@mh-hannover.de • <http://www99.mh-hannover.de/kliniken/anaest1/>

Forschungsprofil

Die Herausforderungen der perioperativen Medizin sind signifikant und werden in den kommenden Jahrzehnten noch exponentiell wachsen. Im Mittelpunkt dieses Problems steht der älter werdende Patient mit zunehmenden Komorbiditäten, der sich immer invasiveren Eingriffen unterzieht und daher öfter schwere perioperative Komplikationen erleidet.

Die Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin hat die ihr zur Verfügung stehenden Ressourcen für grundlagen-orientierte Forschung im neuen Bereich Experimentelle Anästhesiologie in den Jahren 2007 und 2008 weitgehend zusammengefasst.

Die der Klinik zur Verfügung stehenden ca. 200 m² Forschungs- und 70m² Büroflächen wurden diesem Bereich zugeordnet, renoviert und so ausgestattet, dass die Durchführung grundlagenorientierter Forschungsprojekte mit Anbindung an klinische Fragestellungen deutlich besser möglich wird.

Durch diese Maßnahmen sind die Forschungsleistungen gemessen in Drittmittel-Ausgaben und Publikationen in 2008 im Vergleich zu den Vorjahren deutlich gestiegen.

Die thematische Ausrichtung der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, ist die translationale Forschung mit dem Ziel, perioperative Risiken früher und besser erkennen, und daraus resultierende Komplikationen besser behandeln zu können. Zu den thematischen Schwerpunkten zählen kardiovaskuläre und Entzündungsforschung, perioperative Gerinnungsforschung, Neurowissenschaften und pädiatrische Anästhesiologie.

Im Schwerpunkt translationale perioperative Inflammations-Forschung werden Fragestellungen, die sich Modulatoren von Entzündungs- und Matrix-Umbauprozessen als therapeutische Zielstrukturen zunutze machen, in grundlagen-orientierten und in klinischen Studien bearbeitet. Die Arbeitsgruppe wird erweitert um eine klinische Forschungsgruppe, die sich die präoperative Erkennung von Hochrisiko-Patienten mit Techniken der Proteomik (Multiplex-ELISA- und Protein-Micro-Array-Strategien) zunutze macht, um zukünftig anti-inflammatorische präventive Strategien gezielt Hochrisikopatienten zugänglich zu machen.

Im Schwerpunkt Perioperative Gerinnungsforschung werden von zwei Arbeitsgruppen einerseits klinische Studien zur Überprüfung der Effektivität von gerinnungsaktiven Pharmaka durchgeführt und andererseits auf einer molekularen und zellbiologischen Ebene die den perioperativen Blutgerinnungs-Störungen zugrunde liegenden Mechanismen untersucht, um neue Strategien entwickeln zu können, die zukünftig Transfusionen von Blutprodukten reduzieren könnten.

Der Bereich Neurowissenschaften gliedert sich in drei thematische Bereiche: Chronifizierung von Schmerzen, klinisches Neuromonitoring und die grundlagen-orientierte Aufklärung der Mechanismen

analgetisch und anästhetisch wirksamer Pharmaka und deren struktureller Verbesserung.

Im Bereich allgemeine Anästhesiologie beschäftigen sich die Gruppen mit Atemwegsmanagement und der Verbesserung der Kinderanästhesie. Die AG Kinderanästhesie beschäftigt sich mit einem nach wie vor ungelösten Problem, nämlich der optimalen Zusammensetzung von Infusionslösungen für Kinder, sowie den Effekten unterschiedlicher anästhesiologischer Strategien für die Entzündungsantwort nach chirurgischen Eingriffen.

So ergeben die unterschiedlichen Forschungsaktivitäten der Klinik ein Profil, dass sich um die Verbesserung der Sicherheit unserer kränker und älter werdenden Patienten bemüht.

Forschungsprojekte

HDL-Mimetika und Sphingophospholipide zur raschen Stabilisierung atherosklerotischer Plaques

Perioperative Komplikationen spielen eine zunehmend wichtige Rolle in der operativen Medizin. Immer mehr ältere Patienten werden immer invasiveren operativen Prozeduren unterzogen. Dadurch entstehen immer häufiger immer schwerere Komplikationen im postoperativen Verlauf, der durch ausgeprägten postoperativen Stress gekennzeichnet ist. Dieser Stress setzt sich aus Kreislauf-Belastungen, Schmerzen und Stoffwechsellanpassungen zusammen, die etwa der Belastung eines doppelten Marathons entsprechen. Eine wichtige und nach Operationen schwierig zu behandelnde Komplikation ist die

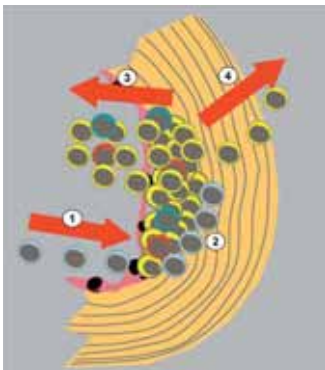


Abb. 1: Atherosklerotische Plaques beginnen bereits in der Jugend dadurch zu entstehen, dass Makrophagen unter dem Endothel kumulieren (1). Dort phagozytieren sie Lipoproteinpartikel (2). Wir beginnen erst allmählich zu verstehen, dass ein Plaque ein ausgesprochen dynamisches Gebilde ist, in dem etwa 50% der Makrophagen innerhalb weniger Tage ausgetauscht werden. Dabei verlassen die Makrophagen den Plaque entweder in Richtung Lumen (1) oder durch die Media mittels Lymphkapillaren (4)

Myokardischämie, die zu einem Untergang von Herzmuskelzellen führt. Solche Myokard-Infarkte führen zu einer deutlich erhöhten Sterblichkeit während und nach großen Operationen. Die Ursache für Myokard-Infarkte sind atherosklerotische Plaques. Deren Entstehung beginnt bereits in der Jugend. Etwa 65% der über 65-jährigen haben eine bedeutsame Atherosklerose, die durch eine Reduktion des Blutflusses unter die Bedarfsschwelle zu schweren perioperativen Myokard-Ischämien führen kann. Plaques können außerdem unter der immensen Belastung während und nach der Operation rupturieren und einen Infarkt verursachen. Eine Reduktion des Plaquevolumens oder eine mechanische Stabilisierung könnten also zu einer Reduktion der Myokard-Infarkte und deshalb der Sterblichkeit führen.

Makrophagen (MØ) sind ursächlich für die Destabilisierung und Ruptur neigung atherosklerotischer Plaques. Sie unterliegen auch in fortgeschrittenen Läsionen einem ständigen, raschen Austausch durch Invasion einerseits und Egress über das Endothel von basal nach apikal sowie über regionale Lymphbahnen andererseits (Abbb. 1). [Abbildung1] Die Modulation dieses Austauschprozesses wäre eine in der perioperativen Phase wünschenswerte Therapiestrategie zur akuten Stabilisierung und Rupturprävention atherosklerotischer Plaques. High-Density-Lipoprotein (HDL)-Mimetika können eine rasche Plaque-Stabilisierung induzieren. Wir konnten zeigen, dass Sphingosin-1-Phosphat (S1P) als Bestandteil von HDL-Partikeln über den S1P3-Rezeptor eine reduzierte Leukozyteninfiltration in entzündliches Gewebe, nämlich post-ischämisches Myokard, vermittelt und Herzmuskelzellen sowie Endothelzellen vor Apoptose schützt. Unsere Kooperationspartner haben gezeigt, dass das S1P-Analogon FTY720 kurzfristig die Leukozytenzahlen im peripheren Blut reduziert und damit einhergehend langfristig einen Schutz vor Atherosklerose vermittelt.

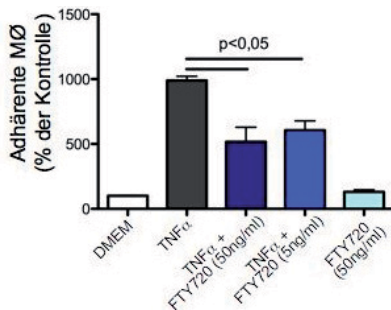


Abb. 2:FTY720 kann in vitro die Makrophagen-Adhäsion reduzieren. Plasma und Plasmafraktionen von FTY720 behandelten Mäusen zeigen, dass FTY720 in vivo ebenfalls anti-inflammatorische Eigenschaften hat.

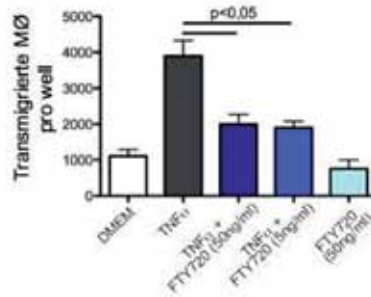


Abb. 3: FTY720 reduziert die Migration von Makrophagen vom apikalen zum basalen Pol von Endothelzellen. Dieser Prozess entspricht am ehesten dem in Abb1 mit 1 gekennzeichneten Prozess, in dem die Makrophagen durch das Endothel migrieren und einen Plaque bilden.

Wir testen im vorliegenden Projekt die Hypothese, ob eine 48-stündige Behandlung mit FTY720, wie die mit HDL-Mimetika, den MØ-Gehalt atherosklerotischer Läsionen durch verminderte Invasion und/oder gesteigerten Egress von MØ und so die Stabilisierung eines instabilen Plaques induzieren kann.

Wenn FTY die Läsionen stabilisieren kann, muss es

- die Makrophagen-Adhäsion an Endothel reduzieren.
- Makrophagen revers (von basal nach apikal) durch Endothel transmigrieren lassen.
- und den Makrophagen- und Lipidgehalt von atherosklerotischen Läsionen vermindern.

Wir haben in Adhäsions-Assays zeigen können, dass FTY720 die Adhäsion von Maus-Makrophagen an eine TNF α -aktivierte Maus-Endothelzelllinie reduziert (Abb. 2).[Abbildung2] Gleiches gilt für die Transmigration in den Plaque(Abb. 2).[Abbildung2] Ausserdem induziert das pro-atherogene VLDL von apoE-defizienten Mäusen, die 16 Wochen lang eine Cholesterin-reiche Diät gefressen hatten, die Makrophagen-Adhäsion ebenso drastisch wie das proinflammatorische Cytokin TNF α . Wird der atheroprotektive Lipoprotein-Partikel HDL aus dem Plasma von Tieren isoliert, die FTY720 für 48h

erhalten hatten, reduziert dies die pro-inflammatorische Wirkung des VLDL signifikant. Somit ist die anti-adhäsive Wirkung des FTY720 gezeigt. In reversen Transmigrations-Assays induziert FTY720 eine signifikant stärkere reverse Transmigration als die Kontroll-Bedingung. Dieser Effekt lässt sich sowohl für Makrophagen wie auch für die regulatorisch wichtigen Dendritischen Zellen zeigen (Abb.3).

In vivo führte die Kurzzeit-Behandlung mit FTY720 im oben beschriebenen Mausmodell zu einer signifikanten Reduktion von Lipiden und Makrophagen in den Läsionen (Abb.4). [Abbildung4] Dabei kommt es vor allem zu einer beinahe vollständigen Entleerung von Makrophagen und Lipiden in den basalen Abschnitten des Plaques, während die Makrophagendichte in den apikalen Abschnitten nicht oder wenig abnimmt. Um zu klären, ob es sich bei der schnellen Abnahme der Makrophagen und Lipidakkumulation im Plaque um ein Phänomen des Egresses handelt oder eine Reduktion der neu rekrutierten Zellen haben wir eine neuartige in vivo-Imaging Technik, die Nahinfrarot-Fluoreszenz-

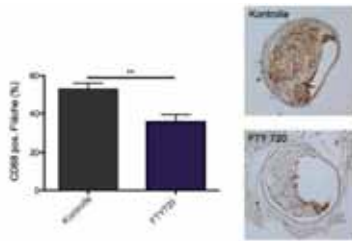


Abb. 4: FTY720 induziert die reverse Transmigration von Makrophagen vom basalen zum apikalen Pol von Endothelzellen. Dieser Prozess entspricht am ehesten dem in Abb1 mit 3 gekennzeichneten Prozess, in dem die Makrophagen durch das Endothel in Richtung Lumen migrieren und den Plaque verlassen.

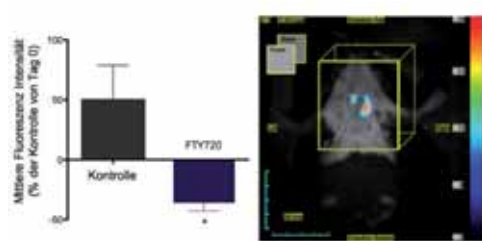


Abb. 5: In vivo können mittels Fluoreszenz-medierter Tomographie nahinfrarot-markierte Makrophagen verfolgt werden. In FTY720-behandelten Tieren nimmt die Signal-Intensität im Verlauf der zweitägigen Behandlung signifikant ab.

medierte Tomographie, angewendet. Bei dieser Technik werden Makrophagen, die aus Spendermäusen gewonnen wurden, mit dem Nahinfrarot-Farbstoff DiR markiert und wieder in apoE-defiziente Mäuse injiziert, die seit 16 Wochen die Cholesterin-reiche Diät fressen. Die Makrophagen werden im Verlauf von 3 Tagen in die atherosklerotischen Plaques der Aorta rekrutiert und mittels Fluoreszenz-medierter Tomographie detektiert. (Abb. 5) [Abbildung5] Nach 48h Therapie mit FTY720 konnte eine signifikante Abnahme des Signales in den Plaques detektiert werden, die in den Kontrollmäusen nicht stattfand.

Zusammengefasst gehen wir also davon aus, dass neben der langfristig präventiven Wirkung von FTY720 dieser S1P-Agonist auch in der Lage ist, komplexe atherosklerotische Plaques innerhalb kurzer Zeit von Makrophagen und Lipiden zu entladen. Dieser Effekt wird erzielt durch eine Reduktion der Adhäsion von Makrophagen an das aktivierte Endothel und eine Verstärkung der reversen Transmigration von Makrophagen. Gegenstand weiterer Untersuchungen sind die molekularen Mechanismen dieser FTY720-Effekte im Hinblick auf die involvierten S1P-Rezeptoren und die Adhäsion-Pathways, die hier die Hauptrolle spielen.

Mittelfristig soll dieses Projekt die Frage beantworten, ob die Anwendung von FTY720 und/oder HDL-Mimetika innerhalb sehr kurzer Zeit zu einer bedeutsamen Stabilisierung atherosklerotischer

Plaques führen können. Eine solche Intervention wäre ausgesprochen nützlich, um Patienten mit einem hohen Risiko für eine perioperative Myokard-Ischämie vor einer geplanten Operation zu behandeln um so ihr Risiko zu reduzieren. In einem parallelen Projekt haben wir bereits zeigen können, dass S1P und seine Analoga bei statt gehabter Myokardischämie zu einer Reduktion des Infarkt-Volumens führen, so dass hier eine duale präventive Strategie für die perioperative Phase durchaus denkbar ist.

■ Projektleitung: Dr. med. Jan Larmann, Univ.-Prof. Dr. med. G. Theilmeier; Förderung: MHH, HBRS-PhD-Projekt

Weitere Forschungsprojekte

Bedeutung der anti-inflammatorischen Effekte der Lektin-Domäne des Thrombomodulins (TMLeD) für das maladaptive myokardiale Remodeling

■ Projektleitung: Theilmeier, Gregor (Univ.-Prof. Dr. med.), Herzog, Christine (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Das therapeutische Potential des Urokinaserezeptors für das kardiovaskuläre Remodeling nach transienter Myokardischämie und Reperfusion – Studien an transgenen Mäusen

■ Projektleitung: Herzog, Christine (Dr. rer. nat.), Theilmeier, Gregor (Univ.-Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Modulation der post-hypoxischen Inflammation mit aktiviertem Protein C – Therapie des post-CPR Syndroms mit rekombinantem Protein vs. Gentherapie

■ Projektleitung: Theilmeier, Gregor (Univ.-Prof. Dr. med.); Förderung: Else Kröner-Fresenius Stiftung

Syndecan-4 in der akuten Lungenschädigung

■ Projektleitung: Echtermeyer, Frank (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Maus, Ulrich (PD Dr. med.), Pneumologie

Die Rolle des Syndecan-4 in der Osteoarthritis und der Rheumatoiden Arthritis

■ Projektleitung: Echtermeyer, Frank (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: T. Pap (Univ.-Prof. Dr.), UKM; Förderung: DFG

Die Rolle von HDL-assoziierten anti-inflammatorischen Spezies wie Sphingophospholipiden für die Atherogenese und die myokardiale Regeneration

■ Projektleitung: Larmann, Jan (Dr. med.), Theilmeier, Gregor (Univ.-Prof. Dr. med.)

Syndecan-4 als therapeutische Zielstruktur für inflammatorische Erkrankungen des kardiovaskulären Systems.

■ Projektleitung: Echtermeyer, Frank (Dr. rer. nat.), Theilmeier, Gregor (Univ.-Prof. Dr. med.)

Präoperative Erkennung von Hochrisiko-Patienten mittels Multiplex-ELISA-Arrays – Studien an Gefäß-chirurgischen und kongenital kardiochirurgischen Patienten

■ Projektleitung: Theilmeier, Gregor (Prof. Dr. med.), Osthaus, Alexander (Dr. med.), Sümpelmann, Robert (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Teebken, Omke (PD Dr. med.), Breymann, Thomas (Dr. med.), HTTG

Optische Bildgebung für die Detektion Ruptur-gefährdeter atherosklerotischer Plaques und anderer inflammatorischer Prozesse

■ Projektleitung: Larmann, Jan (Dr. med.), Theilmeier, Gregor (Univ.-Prof. Dr. med.)

Ex-Vivo-Abschätzung des therapeutischen Effekts von Fibrinogen

■ Projektleitung: Johannig, Kai (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Hämotherapie und Plättchenfunktion in der perioperativen Medizin

■ Projektleitung: Johannig, Kai (Dr. med.), Theilmeier, Gregor (Univ.-Prof. Dr. med.)

Analysis of xenogenic activation of the human coagulation system in xenoperfused porcine kidneys

■ Projektleitung: Winkler, Michael (Prof. Dr. med.), Friedrich, Lars (Dr. med.), Tiede, Andreas (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

(ACCESS) A Controlled Comparison of Eritoran tetrasodium and Placebo in Patients with Severe Sepsis

■ Projektleitung: Logemann, Frank (Dr. med.), Herrmann, Henning (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

(ESSO) Evaluation fiberoptischer Sonden zur Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (ScvO₂) in vivo

■ Projektleitung: Logemann, Frank (Dr. med.), Sümpelmann, Robert (Prof. Dr. med.), Huber, Dirk (Dr. med.)

(SEQUENCE) Vergleichende Analyse der Effekte einer sequentiellen Sedierung mit Sevofluran und Midazolam gegenüber einer Standard-Analgosedierung

■ Projektleitung: Logemann, Frank (Dr. med.), Sümpelmann, Robert (Prof. Dr. med.), Tellkamp, Ralph (Dr. med.)

(THERM) Therapeutische Hypothermie; Prospektive Evaluation derzeitiger Regulations-Methoden

■ Projektleitung: Logemann, Frank (Dr. med.)

Einfluss von Fettemulsion auf das Apoptose- und Nekroseverhalten von humanen Endothelzellen

■ Projektleitung: Scheinichen, Dirk (PD Dr. med.), Jüttner, Björn (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Untersuchungen zur Aerosolabgabe bei Ultraschallverneblern im Modell: Vergleich zwischen Doppellumentubus und Standardtubus

■ Projektleitung: Winterhalter, Michael (PD Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Untersuchungen zur Effektivität der inhalativen Iloprost-Applikation beim Rechtsherzversagen in der Kardiochirurgie

■ Projektleitung: Winterhalter, Michael (PD Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Untersuchungen zur Hautimpedanzmessung im perioperativen Bereich

■ Projektleitung: Winterhalter, Michael (PD Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Wirksamkeitsnachweis von Fibrinogenkonzentrat in der Kardiochirurgie

■ Projektleitung: Rahe-Meyer, Nils (PD Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Strategien zur Steigerung der Versorgungsqualität bei gleichzeitiger ökonomischer Optimierung in Kliniken der Supramaximalversorgung

■ Projektleitung: Hollenhorst, Josef, Micke, Henriette (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Untersuchungen zu Medikamenten-Interaktionen an der ambulant-stationären Versorgungsgrenze

■ Projektleitung: Hollenhorst, Josef, Theilmeier, Gregor (Univ.-Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Der akute Einfluss von Alkohol auf die Narkoseführung: Vergleich von Narkosen mit und ohne EEG-Steuerung bei Patientinnen und Patienten nach akuter Alkoholintoxikation

■ Projektleitung: Verner, Ljiljana (Dr. med.), Schultz, Barbara (PD Dr. med.)

Interdisziplinäre retrospektive Fall-Kontroll-Studie Alkohol intoxikierter Patientinnen und Patienten unter besonderer Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Differenzen

■ Projektleitung: Verner, Ljiljana (Dr. med.)

Infusionstherapie bei Kindern

■ Projektleitung: Sumpelmann, Robert (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Osthaus, Alexander (Dr. med.), Witt, Lars (Dr. med.)

Kontrollierte Beatmung mittels der repetitiven, cervikalen bilateralen Magnetstimulation

■ Projektleitung: Sander, Björn (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Volumina, transdiaphragmale und transpulmonale Drücke bei kombinierter Anwendung von Positiv- und Negativdruckbeatmung mit dem Kammerrespirator

■ Projektleitung: Raymondos, Konstantinos (PD Dr. med.)

Anästhesiologisches Management bei Lungentransplantationen, Risikofaktoren für intraoperative Komplikationen und erhöhte Mortalität

■ Projektleitung: Gras, Clemens (Dr. med.)

Das Videolaryngoskop Pentax Airwayscope im Vergleich zu dem Einweglaryngoskop Airtraq bei schwierigem Atemweg

■ Projektleitung: Dieck, Thorben (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Häufigkeit und Charakteristika des schwierigen Atemweges bei konventionellen Notfallintubationen bei Notarzteinsätzen mit Rettungshubschrauber

■ Projektleitung: Steffens, Jan (Dr. med.)

Charakterisierung beatmeter Patienten in Deutschland

■ Projektleitung: Raymondos, Konstantinos (PD Dr. med.)

Ermittlung von Perzentilen für Blutdruck- und Herzfrequenz bei Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose bei Kindern bis zum 8. Lebensjahr

■ Projektleitung: Witt, Lars (Dr. med.)

Häufigkeit und Charakterisierung von epileptiformer EEG-Aktivität unter Sevofluraneinwirkung während der Narkoseeinleitung von Kindern

■ Projektleitung: Raymondos, Konstantinos (PD Dr. med.)

Einfluss der totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) im Vergleich zur Inhalationsanästhesie auf die Stapediusreflex-Schwelle während Cochlear-Implantationen

■ Projektleitung: Krauß, Terence (Dr. med.)

A novel class of positive allosteric modulators of strychnine-sensitive glycine receptors

■ Projektleitung: Ahrens, Jörg (Dr. med.), Haeseler, Gertrud (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Leuwer (Prof. Dr. med.), Universität Liverpool; Lambert (Prof. Dr. med.), Universität Dundee; Förderung: Wirtschaft

Molecular determinants for the action of clinically applicable glycine receptor agonists

■ Projektleitung: Ahrens, Jörg (Dr. med.), Haeseler, Gertrud (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Leuwer (Prof. Dr. med.), Universität Liverpool; Lambert (Prof. Dr. med.), Universität Dundee

Local anaesthetic-like effects of topical antiseptics at voltage-gated neuronal sodium channels

■ Projektleitung: Haeseler, Gertrud (Prof. Dr. med.), Foadi, Nilufar; Kooperationspartner: Leuwer (Prof. Dr. med.), Universität Liverpool; Förderung: Wirtschaft

Elektrophysiologische Korrelate gebahrter Stimuli während Allgemeinnarkose

■ Projektleitung: Groß, Matthias AF. (Dr. med.)

Geschlechtsspezifische cerebrale Orientierungsmechanismen während Allgemeinanästhesie?

■ Projektleitung: Groß, Matthias AF. (Dr. med.)

Automatische Erkennung von epilepsietypischer Hirnstrom-Aktivität bei Kindernarkosen

■ Projektleitung: Schultz, Barbara (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Schultz, Arthur (PD Dr. med.), Oststadt-KKH; Förderung: Kroschke Stiftung für Kinder

EEG-Stadien und Aufwachreaktionen unter Propofol

■ Projektleitung: Schultz, Barbara (PD Dr. med.), Krauß, Terence (Dr. med.)

Einfluss des Narkoseregimes auf die Stapediusreflex-Schwelle während Cochlear-Implant-Operationen: Intravenöse Anästhesie (TIVA) und Inhalationsanästhesie im Vergleich

■ Projektleitung: Schultz, Barbara (PD Dr. med.), Raymondos, Konstaninos (PD Dr. med.), Krauß, Terence (Dr. med.)

EEG-Monitoring zur Sedierungsüberwachung bei Intensivpatienten

■ Projektleitung: Schultz, Barbara (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Schultz, Arthur (PD Dr. med.), Oststadt-KKH

Vergleich von EEG-Parametern zur Beschreibung des EEG bei intravenöser Narkose

■ Projektleitung: Schultz, Barbara (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Schultz, Arthur (PD Dr. med.), Oststadt-KKH

Geschlechtsspezifische Aspekte der Wirkung von Propofol

■ Projektleitung: Schultz, Barbara (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Schultz, Arthur (PD Dr. med.), Oststadt-KKH

Hypnotische Komponente des Opioids Remifentanyl

■ Projektleitung: Schultz, Barbara (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Schultz, Arthur (PD Dr. med.), Oststadt-KKH

Untersuchungen zur Klassifikation des Xenon-EEG

■ Projektleitung: Schultz, Barbara (PD Dr. med.), Krauß, Terence (Dr. med.); Kooperationspartner: Schultz, Arthur (PD Dr. med.), Oststadt-KKH

Sevofluran-induzierte epilepsietypische Potenziale und postoperative kognitive Erholung

■ Projektleitung: Beger, Frank A.

Klinische, psychophysiologische, endokrinologische, immunologische und humangenetische Untersuchungen bei Patienten mit Multisomatoformer Störung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe

■ Projektleitung: Karst, Matthias (PD Dr. med.), Bernateck, Michael (Dr. med.); Kooperationspartner: Stuhmann-Spangenberg (Prof. Dr. med.), Humangenetik, Prof. Dr. Schmidt, PD Dr. Jacobs (Immunologie/Rheumatologie), Dr. Hucho (MPI für Molekulare Genetik, Berlin), Prof. Dr. Gündel, PD Dr. Jäger (Psychosomatik); Förderung: LOM

Detektion und Visualisierung von TNF-alpha bei Komplexen Regionalen Schmerzsyndromen (CRPSs)

■ Projektleitung: Bernateck, Michael (Dr. med.), Karst, Matthias (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Brunkhorst, Thomas (Dr. med.), Gratz, Klaus Friedrich (Prof. Dr. med.), Knapp, Wolfram (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin; Förderung: LOM

Originalpublikationen

Ahrens J, Capelle HH, Przemeczek M. Neurogenic pulmonary edema in a fatal case of subarachnoid hemorrhage. *J.Clin.Anesth.* 2008;20(2):129-132

Ahrens J, Leuwer M, de la Roche J, Foadi N, Krampfl K, Haeseler G. The Non-Anaesthetic Propofol Analogue 2,6-Di-tert-Butylphenol Fails to Modulate GABA(A) Receptor Function. *Pharmacology* 2008;83(2):95-98

Ahrens J, Leuwer M, Demir R, Krampfl K, de la Roche J, Foadi N, Karst M, Haeseler G. Positive allosteric modulatory effects of ajulemic acid at strychnine-sensitive glycine alpha(1)- and alpha(1)beta-receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2009;379(4):371-378

Ahrens J, Leuwer M, Demir R, Krampfl K, Foadi N, Haeseler G. The anaesthetic steroid alphaxalone

positively modulates alpha1-glycine receptor function. *Pharmacology* 2008;82(3):228-232

Ahrens J, Leuwer M, Stachura S, Krampfl K, Bellelli D, Lambert JJ, Haeseler G. A Transmembrane Residue Influences the Interaction of Propofol with the Strychnine-Sensitive Glycine {alpha}1 and {alpha}1{beta} Receptor. *Anesth.Analg.* 2008;107(6):1875-1883

Bernateck M, Becker M, Schwake C, Hoy L, Passie T, Parlesak A, Fischer MJ, Fink M, Karst M. Adjuvant auricular electroacupuncture and autogenic training in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Auricular acupuncture and autogenic training in rheumatoid arthritis. Forsch. Komplementmed* 2008;15(4):187-193

- Bernateck M, Fischer MJ. Störfähigkeit des kranio-omandibulären Systems - Prospektive kontrollierte Studie bei Patienten mit komplex-regionalem Schmerzsyndrom (CRPS Typ 1, M. Sudeck). *Manuelle Medizin* 2008;46(6):407-411
- Bernateck M, Karst M, Eberhard S, Vivell W, Fischer MJ, Stichtenoth DO. Placebotherapie : Analyse von Umfang und Erwartung in einer Klinik der Maximalversorgung. *Schmerz* 2009;23(1):47-56
- Bernateck M, Karst M, Merkesdal S, Fischer MJ, Gutenbrunner C. Sustained effects of comprehensive inpatient rehabilitative treatment and sleeping neck support in patients with chronic cervicobrachialgia: a prospective and randomized clinical trial. *Int.J.Rehabil.Res.* 2008;31(4):342-346
- Breitmeier D, Becker N, Weilbach C, Albrecht K, Scheinichen D, Panning B, Schneider U, Jüttner B. Ethanol-Induced Malfunction of Neutrophils Respiratory Burst on Patients Suffering From Alcohol Dependence. *Alcohol.Clin.Exp.Res.* 2008;32(10):1708-1713
- Cevikbas F, Schaefer L, Uhlig P, Robenek H, Theilmeier G, Echtermeyer F, Bruckner P. Unilateral nephrectomy leads to up-regulation of syndecan-2- and TGF-beta-mediated glomerulosclerosis in syndecan-4 deficient male mice. *Matrix Biol.* 2008;27(1):42-52
- Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, Raymondos K, Nin N, Hurtado J, Tomicic V, Gonzalez M, Elizalde J, Nightingale P, Abroug F, Pelosi P, Arabi Y, Moreno R, Jibaja M, D'Empaire G, Sandi F, Matamis D, Montanez AM, Anzueto A, VENTILA Group. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 2008;177(2):170-177
- Fischer MJ, Khani A, Gokpinar C, Strueber E, Gutenbrunner C, Bernateck M. The Effect of Temperature and Time Using Repeated Immersion on the Habituation of Pain Thresholds in Healthy Subjects. *Thermol Int* 2008;18(4):145-150
- Fischer MJ, Reiners A, Kohnen R, Bernateck M, Gutenbrunner C, Fink M, Svensson P. Do Occlusal Splints Have an Effect on Complex Regional Pain Syndrome? A Randomized, Controlled Proof-of-concept Trial. *Clin.J.Pain* 2008;24(9):776-783
- Fischer MJ, Riedlinger K, Hoy L, Gutenbrunner C, Bernateck M. Abhängigkeit von extrakranieller Schmerzlokalisierung und Dysfunktionen im kranio-omandibulären System. *Manuelle Medizin* 2008;1-6
- Görlinger K, Jambor C, Dirkmann D, Dusse F, Hanke A, Adamzik M, Hartmann M, Philipp S, Weber AA, Rahe-Meyer N. Messung der Thrombozytenfunktion mit Point-of-Care-Methoden. *Herz* 2008;33(4):297-305
- Götte M, Spillmann D, Yip GW, Versteeg E, Echtermeyer FG, van Kuppevelt TH, Kiesel L. Changes in heparan sulfate are associated with delayed wound repair, altered cell migration, adhesion and contractility in the galactosyltransferase I (beta4GalT-7) deficient form of Ehlers-Danlos syndrome. *Hum.Mol.Genet.* 2008;17(7):996-1009
- Grote-Wessels S, Baba HA, Boknik P, El-Armouche A, Fabritz L, Gillmann HJ, Kucerova D, Matus M, Müller FU, Neumann J, Schmitz M, Stümpel F, Theilmeier G, Wohlschlaeger J, Schmitz W, Kirchhefer U. Inhibition of protein phosphatase 1 by inhibitor-2 exacerbates progression of cardiac failure in a model with pressure overload. *Cardio-vasc.Res.* 2008;79(3):464-471

- Grouven U, Küchenhoff H, Schröder P, Bender R. Flexible regression models are useful tools to calculate and assess threshold values in the context of minimum provider volumes. *J.Clin.Epidemiol.* 2008;61(11):1125-1131
- Haeseler G, Foadi N, Wiegand E, Ahrens J, Krampfl K, Dengler R, Leuwer M. Endotoxin reduces availability of voltage-gated human skeletal muscle sodium channels at depolarized membrane potentials. *Crit.Care Med.* 2008;36(4):1239-1247
- Haeseler G, Karst M, Foadi N, Gudehus S, Roeder A, Hecker H, Dengler R, Leuwer M. High-affinity blockade of voltage-operated skeletal muscle and neuronal sodium channels by halogenated propofol analogues. *Br.J.Pharmacol.* 2008;155(2):265-275
- Joos S, Miksch A, Szecsenyi J, Wieseler B, Grouven U, Kaiser T, Schneider A. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. *Thorax* 2008;63(5):453-462
- Jüttner B, Gehrmann A, Breitmeier D, Jaeger K, Weissig A, Bornscheuer A, Piepenbrock S, Scheinichen D. Renal Transplantation Normalized Hydrogen Peroxide Production of Neutrophils within the First Day. *Am.J.Nephrol.* 2008;28(4):531-538
- Jüttner B, Kröplin J, Coldewey SM, Witt L, Osthaus WA, Weilbach C, Scheinichen D. Unsaturated long-chain fatty acids induce the respiratory burst of human neutrophils and monocytes in whole blood. *Nutr.Metab.(Lond)* 2008;5:19
- Kalpakcioglu B, Candir F, Bernateck M, Gutenbrunner C, Fischer MJ. Does local immersion in thermo-neutral bath influence surface EMG measurements? Results of an experimental trial. *J.Electromyogr.Kinesiol.* 2008;DOI: 10.1016/j.jelekin.2008.09.006
- Karst M. Placebo Freund oder Feind? *DZA* 2008;51(3):4-5
- Karst M, Bernateck M. Schmerzlinderung durch Cannabinoide? : Bedeutung des Endocannabinoidsystems und der Cannabinoide für die Schmerztherapie. *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 2008;43(7-8):522-528
- Khaladj N, Knobloch K, Winterhalter M, Shrestha M, Hildebrand F, Gerich T, Krettek C, Haverich A, Hagl C. Transthorakale Echokardiographie bei thorakaler Messerstichverletzung : frühzeitiger Einsatz zur Diagnostik kardialer Begleitverletzungen. *Unfallchirurg* 2008;111(2):107-111
- Khaladj N, Shrestha M, Meck S, Peterss S, Kamiya H, Kallenbach K, Winterhalter M, Hoy L, Haverich A, Hagl C. Hypothermic circulatory arrest with selective antegrade cerebral perfusion in ascending aortic and aortic arch surgery: a risk factor analysis for adverse outcome in 501 patients. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2008;135(4):908-914
- Kieckbusch H, Coldewey SM, Hollenhorst J, Haeseler G, Hillemanns P, Hertel H. Patent blue sentinel node mapping in cervical cancer patients may lead to decreased pulse oximeter readings and positive methaemoglobin results. *Eur.J.Anaesthesiol.* 2008;25(5):365-368
- Kofidis T, Baraki H, Singh H, Kamiya H, Winterhalter M, Didilis V, Emmert M, Woitek F, Haverich A, Klima U. The minimized extracorporeal circulation system causes less inflammation and organ damage. *Perfusion* 2008;23(3):147-151
- Meyer AL, Kuehn C, Gras C, Malehsa D, Bara C, Fischer S, Haverich A, Strüber M. Implantation of a left ventricular assist device in a patient with primary antiphospholipid syndrome. *Ann.Thorac.Surg.* 2008;86(2):639-640

- Mohammadi B, Schedel I, Graf K, Teiwes A, Hecker H, Haameijer B, Scheinichen D, Piepenbrock S, Dengler R, Bufler J. Role of endotoxin in the pathogenesis of critical illness polyneuropathy. *J.Neurol.* 2008;255(2):265-272
- Norozi K, Beck C, Osthaus WA, Wille I, Wessel A, Bertram H. Electrical velocimetry for measuring cardiac output in children with congenital heart disease. *Br.J.Anaesth.* 2008;100(1):88-94
- Osthaus WA, Boethig D, Winterhalter M, Huber D, Goerler H, Sasse M, Sümpelmann R. First experiences with intraoperative Levosimendan in pediatric cardiac surgery. *Eur.J.Pediatr.* 2008;DOI: 10.1007/s00431-008-0834-7
- Osthaus WA, Huber D, Bäumker C, Witt L, Metzelder M, Kuebler J, Sümpelmann R. Plasma volume replacement with HES 130/0.42 obviates negative side effects of pneumoperitoneum in piglets. *Paediatr.Anaesth.* 2008;18(10):922-928
- Osthaus WA, Linderkamp C, Bunte C, Jüttner B, Sümpelmann R. Tumor lysis associated with dexamethasone use in a child with leukemia. *Paediatr.Anaesth.* 2008;18(3):268-270
- Osthaus WA, Sievers J, Breyman T, Sümpelmann R. Bicarbonate buffered ultrafiltration leads to a physiologic priming solution in pediatric cardiac surgery. *Interact.Cardiovasc.Thorac.Surg.* 2008;7(6):969-972
- Raddatz D, Nolte W, Rossbach C, Leonhardt U, Buchwald A, Scholz KH, Ramadori G. Measuring the effect of a study meal on portal concentrations of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in non diabetic and diabetic patients with liver cirrhosis: transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) as a new method for metabolic measurements. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 2008;116(8):461-467
- Rahe-Meyer N, Pawlak M, Weilbach C, Osthaus WA, Ruhschulte H, Solomon C, Piepenbrock S, Winterhalter M. Complex myograph allows the examination of complex muscle contractions for the assessment of muscle force, shortening, velocity, and work in vivo. *Biomed.Eng.Online* 2008;7:20
- Rahe-Meyer N, Winterhalter M, Hartmann J, Pattison A, Hecker H, Calatzis A, Solomon C. An Evaluation of Cyclooxygenase-1 Inhibition Before Coronary Artery Surgery: Aggregometry Versus Patient Self-Reporting. *Anesth.Analg.* 2008;107(6):1791-1797
- Ramackers W, Friedrich L, Tiede A, Bergmann S, Schuettler W, Schuerholz T, Mengel M, Goudeva L, Ganser A, Klempnauer J, Piepenbrock S, Winkler M. Effects of pharmacological intervention on coagulopathy and organ function in xenoperfused kidneys. *Xenotransplantation* 2008;15(1):46-55
- Ruschulte H, Franke M, Gastmeier P, Zenz S, Mahr KH, Buchholz S, Hertenstein B, Hecker H, Piepenbrock S. Prevention of central venous catheter related infections with chlorhexidine gluconate impregnated wound dressings: a randomized controlled trial. *Ann.Hematol.* 2009;88(3):267-272
- Schuerholz T, Lösche W, Keil O, Friedrich L, Simon TP, Marx G. Acute short-term hyperglycemia impairs platelet receptor expression even in healthy adults in vitro. *Med.Sci.Monit.* 2008;14(12):BR294-8
- Schultz A, Siedenberg M, Grouven U, Kneif T, Schultz B. Comparison of Narcotrend Index, Bispectral Index, spectral and entropy parameters during induction of propofol-remifentanyl anaesthesia. *J.Clin.Monit.Comput.* 2008;22(2):103-111
- Schultz B, Schleppers A, Kneif T, Scheinichen D, Schultz A. Einfluss von EEG-Monitoring, Alter

- und Geschlecht auf den Propofolbedarf während neurochirurgischer Eingriffe. *Klin Neurophysiol* 2008;39(3):189-193
- Schultz B, Schultz A. Verkürzte Liegezeiten - EEG-Monitoring bei beatmeten Intensivpatienten. *Notfall- und Intensivmed* 2008;4(1):19
- Solomon C, Winterhalter M, Gilde I, Hoy L, Calatzis A, Rahe-Meyer N. Influence of the sample anticoagulant on the measurements of impedance aggregometry in cardiac surgery. *Medical Devices* 2008;1:23-30
- Studzinski A, Scheinichen D, Stenger K, Weissig A, Becker T, Juettner B. The Role of Portal Vein Clamping for Cytokine Release and Neutrophils Activity During Liver Resection and Transplant. *Exp. Clin. Transplant.* 2008;4(6):254-260
- Sümpelmann R, Hollnberger H, Schmidt J, Strauss J, Zander R. Inappropriate perioperative fluid management in children: time for an isotonic solution? *Paediatr.Anaesth.* 2008;18(2):191
- Sümpelmann R, Kretz FJ, Gabler R, Luntzer R, Baroncini S, Osterkorn D, Haeger MC, Osthaus WA. Hydroxyethyl starch 130/0.42/6:1 for perioperative plasma volume replacement in children: preliminary results of a European Prospective Multicenter Observational Postauthorization Safety Study (PASS). *Paediatr.Anaesth.* 2008;18(10):929-933
- Waldeck J, Häger F, Höltker C, Lanckohr C, von Wallbrunn A, Torsello G, Heindel W, Theilmeier G, Schäfers M, Bremer C. Fluorescence reflectance imaging of macrophage-rich atherosclerotic plaques using an alpha_vbeta₃ integrin-targeted fluorochrome. *J.Nucl.Med.* 2008;49(11):1845-1851
- Weilbach C, Breitmeier S, Piepenbrock S, Przemek M, Rahe-Meyer N, Scheinichen D, Winterhalter M. Einfluss unterschiedlicher Glukose- und Insulin-Konzentrationen auf Apoptose und Nekrose humaner Endothelzellen. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2008;49(10):502-509
- Winterhalter M, Brandl K, Rahe-Meyer N, Osthaus A, Hecker H, Hagl C, Adams HA, Piepenbrock S. Endocrine stress response and inflammatory activation during CABG surgery. A randomized trial comparing remifentanyl infusion to intermittent fentanyl. *Eur.J.Anaesthesiol.* 2008;25(4):326-335
- Winterhalter M, Bund M, Khaladj N, Hagl C, Simon A, Hoy L, Piepenbrock S, Rahe-Meyer N. Aerosol delivery by an ultrasonic nebulizer during different mechanical ventilation settings in a lung model- a pilot study. *Drug design developm ther* 2008;(2)1-7
- Winterhalter M, Schiller J, Münte S, Bund M, Hoy L, Weilbach C, Piepenbrock S, Rahe-Meyer N. Prospective investigation into the influence of various stressors on skin impedance. *J.Clin.Monit. Comput.* 2008;22(1):67-74
- Winterhalter M, Simon A, Fischer S, Rahe-Meyer N, Chamtzidou N, Hecker H, Zuk J, Piepenbrock S, Strüber M. Comparison of inhaled iloprost and nitric oxide in patients with pulmonary hypertension during weaning from cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a prospective randomized trial. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 2008;22(3):406-413
- Witt L, Osthaus WA, Jüttner B, Heimbucher C, Sümpelmann R. Alteration of anion gap and strong ion difference caused by hydroxyethyl starch 6% (130/0.42) and gelatin 4% in children. *Paediatr. Anaesth.* 2008;18(10):934-939

Übersichtsarbeiten

Osthaus WA, Boethig D, Johanning K, Rahe-Meyer N, Theilmeier G, Breyman T, Sümpelmann R. Whole blood coagulation measured by modified thrombelastography (ROTEM) is impaired in infants with congenital heart diseases. *Blood Coagul.Fibrinolysis* 2008;19(3):220-225

Buchbeiträge, Monografien

Bernateck M. Komplex Regionale Schmerzsyndrome (CRPS). In:Zeidler H. [Hrsg.]:Interdisziplinäre klinische Rheumatologie : [Innere Medizin, Orthopädie, Immunologie]; mit 252 Tabellen.-2., vollst. überarb. und erg. Aufl.-Heidelberg:Springer Medizin, 2008. S.1077-1095

Bernateck M. Chronic-fatigue-Syndrom. In:Dietel M, Suttrop N, Zeitz M. [Hrsg.]:Harrisons Innere Medizin.-17., rev. Aufl.-Berlin:ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft, 2008. S.3338-3340

Ernst A, Karst M. Diagnostik: Anamnese. In:Ernst Arne, Freesmeyer Wolfgang B. [Hrsg.]:Funktionsstörungen im Kopf-Hals-Bereich: für Mediziner und Zahnmediziner; 23 Tabellen.-Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2008. S.52-56

Karst M. Begleitende Schmerztherapie. In:Ernst Arne, Freesmeyer Wolfgang B. [Hrsg.]:Funktionsstörungen im Kopf-Hals-Bereich: für Mediziner und Zahnmediziner; 23 Tabellen.-Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2008. S.130-145

Rahe-Meyer N, Lang T. Point-of-care-Diagnostik. In:Heindl B, Spannagl M. [Hrsg.]:Gerinnungsmanagement beim perioperativen Blutungsnotfall.-Bremen u.a.:UNI-MED Verl., 2008. S.48-60-(UNI-MED Science)

Sümpelmann R. Psychologische Führung von Patienten. In:Aschemann D. [Hrsg.]:OP- Lagerungen für Fachpersonal.-Heidelberg:Springer, 2009.

Abstracts

2008 wurden 44 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Michael Winterhalter (PD Dr.): Messung der Hautimpedanz - Ein neuer Weg zur Narkosetiefebestimmung.

Niels Rahe-Meyer (PD Dr. Dr.): Perioperative coagulation management in cardiac surgery based on point-of-care methodology.

Grouven, Ulrich (PD Dr.): Quantitative Analyse des Narkose-EEG.

Promotionen

Capewell, Marcus (Dr.): Atemminutenvolumen und Änderung der funktionellen Residualkapazität bei externer Negativdruckbeatmung im Vergleich zur Positivdruckbeatmung.

Krauß, Terence (Dr.): Kortikale Aktivität im Verhältnis zu subkortikalen Reflexantworten während der Narkoseinduktion mit Thiopental und Propofol bei Frauen.

Siedenberg, Markus (Dr.): Einfluss von Alter und Geschlecht auf das Narkose-EEG sowie Vergleich von EEG-Parametern.

Härtel, Dirk (Dr.): Beeinflussung von Hämodynamik, Säure- Basen Status und Blutvolumina durch intraabdominelle Gasinsufflation beim Kaninchen.

Stipendien

Buchholz, Vanessa: PhD-Studiengang im Zentrum systemische Neurowissenschaften Hannover.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Siegfried Piepenbrock (Univ.-Prof. Dr. med.): Gutachtertätigkeit für das Zentralblatt für Neu-

rochirurgie, Ophthalmologica, Anästhesist; Landesvorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI).

Sümpelmann, Robert (Prof. Dr. med.): Gutachter-tätigkeit, Der Anästhesist, British Journal Anaesthesia, Paediatric Anaesthesia.

Ahrens, Jörg (Dr. med.): Gutachtertätigkeit, Anaesthesia.

Gregor Theilmeier (Univ.-Prof. Dr. med.): Gutachtertätigkeit, Anesthesia & Analgesia, European Journal of Anesthesiology, Apoptosis, Critical Care Medicine, Cardiovascular Research, Thrombosis & Haemostasis, Journal of Biological Optics, DGAI, IARS, ASA; 2. Sprecher des wissenschaftlichen Arbeitskreises Wissenschaftlicher Nachwuchs der DGAI, Mitglied des Programm-Komitees des DAC, Subkomitee Grundlagenforschung.

Matthias Karst (PD Dr. med.): Gutachterliche Tätigkeiten für die Zeitschriften "Complement Ther Med", "JAMA", "Rheumatol". Fachgutachter des Health Welfare and Food Bureau (Government of the Hong Kong Special Administrative Region, The People's Republic of China).

Gertrud Haeseler (Prof. Dr. med.): Mitglied des Subkommittes Grundlagenforschung der DGAI; Gutachterliche Tätigkeit für die Zeitschrift „Eur J Anaesthesiol“.

Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin

■ Leiter: Prof. Dr. Hans Anton Adams

Tel.: 0511 / 532-3495 / -3496 • E-Mail: adams.ha@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover.de/inkm.html>

Forschungsprofil

Versorgungsforschung im Bereich der präklinischen und klinischen Notfallmedizin einschließlich Großschadensereignissen und Katastrophen Patientennahe intensivmedizinische Forschung insbesondere bei Schwerbrandverletzten

Forschungsprojekte

Interdisziplinäre Behandlungspfade zur Versorgung von Schockpatienten - mit Berücksichtigung von Medikamenteneffekten und interaktionen. Empfehlungen der Sektion Schock der DIVI

Die interdisziplinären Behandlungspfade werden auf Basis der im Jahr 2005 publizierten „Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Schockformen der IAG Schock der DIVI“ erarbeitet. In enger Zusammenarbeit zahlreicher - direkt oder indirekt an der Patientenversorgung beteiligter - Fachdisziplinen wird versucht, eine profunde Grundlage für therapeutische Empfehlungen zu schaffen, die über die Behandlungspfade hinaus die vielfach nur ansatzweise bekannten und häufig unterbewerteten Medikamenteneffekte berücksichtigen. Zusätzlich werden ausgewählte Aspekte der weiterführenden Behandlung aufgezeigt. Diese integrierende Darstellung komplexer fachübergreifender Aspekte der Notfall- und Intensivmedizin unterscheidet sich bewusst von einer Leitlinie, die sich methodisch bedingt vornehmlich auf umschriebene Fragestellungen konzentrieren muss. Das Hauptaugenmerk liegt auf den interdisziplinären Aspekten der Notfallmedizin. In der Notfallmedizin ist der Generalist mit speziellen Fähigkeiten gefordert, der die notwendige Übersicht über die Notfälle aller Fachgebiete ebenso besitzt wie die Fähigkeit, die Vitalfunktionen unter den jeweiligen Umständen zu sichern. Die Empfehlungen richten sich nicht nur an notfallmedizinisch tätige Ärzte, sondern darüber hinaus auch an Angehörige von Berufsgruppen, die mit der Versorgung von Patienten mit hypovolämischem Schock befasst sind, hier vor allem an das Rettungsfachpersonal und den Pflegedienst.

■ Projektleitung: Adams, Hans Anton, Prof. Dr. med.; Kooperationspartner: Sektion Schock der DIVI; Förderung: DIVI

Weitere Forschungsprojekte

Behandlungsergebnisse bei Schwerbrandverletzten

■ Projektleitung: Adams, Hans Anton (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Radtke, Christine (Dr. med.), Seifert, Stefan (cand. med.), Peters, Tina (Dr. med.), Vogt, Peter M. (Prof. Dr. med.), Rennekampff, Hans Oliver (Prof. Dr. med.)

Originalpublikationen

Haeseler G, Henke-Gendo C, Vogt PM, Adams HA. Der Notfallplan des Krankenhauses bei ABC-Gefahrenlagen. *Intensivmed. Notfallmed.* 2008;45(3):145-153

Probst C, Hildebrand F, Flemming A, Gänsslen A, Tecklenburg A, Krettek C, Adams HA. Der Notfallplan des Krankenhauses bei externen Gefahrenlagen - Übungserfahrungen beim Massenansturm von Verletzten, Kontaminierten und Verbrennungspatienten. *Intensivmed. Notfallmed.* 2008;45(5):292-300

Probst C, Hildebrand F, Gänsslen A, Krettek C, Adams HA. Der Notfallplan des Krankenhauses bei Massenansturm von Verletzten (MANV). *Intensivmed. Notfallmed.* 2008;45(1):40-50

Übersichtsarbeiten

Adams HA, Flemming A, Gänsslen A. Massenansturm von Verletzten - Die Aufgaben des ersteintreffenden Notarztes. *Notfall- und Rettungsmedizin* 2008;11:386-392

Buchbeiträge, Monografien

Adams HA. Der Leitende Notarzt - eine Einführung. In: Adams HA, Flemming A, Gänsslen A. [Hrsg.]: *Kursbuch Leitender Notarzt*. -8. Aufl.-Berlin:Lehmanns Media, 2008.-S.9-14

Adams HA. MANV-Konzepte MANV 1 - 4: Medizinische Versorgung. In: Adams HA, Flemming A,

Gänsslen A. [Hrsg.]: *Kursbuch Leitender Notarzt*. -8. Aufl.-Berlin:Lehmanns Media, 2008.-S.155-165

Adams HA. Ethische Aspekte der Notfall- und Intensivmedizin. In: Adams HA, Flemming A, Gänsslen A. [Hrsg.]: *Kursbuch Leitender Notarzt*. -8. Aufl.-Berlin:Lehmanns Media, 2008.-S.191-196

Adams HA. Analgesie, Sedierung und Anästhesie. In: Adams HA, Flemming A, Schulze K. [Hrsg.]: *Kursbuch Intensivtransport*. -5. Aufl.-Berlin:Lehmanns Media, 2008.-S.84-95

Adams HA. Analgesie, Sedierung und Anästhesie. In: Adams HA, Flemming A, Ahrends J. [Hrsg.]: *Kursbuch Notfallmedizin - Fibel für angehende Notärzte*. -14. Aufl.-Berlin:Lehmanns Media, 2008.-S.84-93

Adams HA. Ethische Aspekte der Notfall- und Intensivmedizin. In: Adams HA, Flemming A, Ahrends J. [Hrsg.]: *Kursbuch Notfallmedizin - Fibel für angehende Notärzte*. -14. Aufl.-Berlin:Lehmanns Media, 2008.-S.112-117

Adams HA. Grundlegendes Notarztdienstes - eine Einführung. In: Adams HA, Flemming A, Ahrends J. [Hrsg.]: *Kursbuch Notfallmedizin - Fibel für angehende Notärzte*. -14. Aufl.-Berlin:Lehmanns Media, 2008.-S.27-33

Adams HA. Hygiene und Infektionstransporte. In: Adams HA, Flemming A, Ahrends J. [Hrsg.]: *Kursbuch Notfallmedizin - Fibel für angehen-*

- de Notärzte.-14. Aufl.-Berlin:Lehmanns Media, 2008.-S.360-366
- Adams HA. Inhaltsverzeichnis Notfallkoffer. In: Adams HA, Flemming A, Ahrends J. [Hrsg.]: Kursbuch Notfallmedizin - Fibel für angehende Notärzte.-14. Aufl.-Berlin:Lehmanns Media, 2008.-S.441-443
- Adams HA. Interdisziplinäre Polytraumaversorgung und Schockraumkonzept. In:Adams HA, Flemming A, Ahrends J. [Hrsg.]:Kursbuch Notfallmedizin - Fibel für angehende Notärzte.-14. Aufl.-Berlin: Lehmanns Media, 2008.-S.295-303
- Adams HA. Massenanfall von Verletzten - MANV. In:Adams HA, Flemming A, Ahrends J. [Hrsg.]: Kursbuch Notfallmedizin - Fibel für angehende Notärzte.-14. Aufl.-Berlin:Lehmanns Media, 2008.-S.402-420
- Adams HA. Hygienische Aspekte und Infektionstransporte. In:Adams HA, Flemming A, Schulze K. [Hrsg.]:Kursbuch Intensivtransport.-5. Aufl.-Berlin: Lehmanns Media, 2008.-S.172-178
- Adams HA. Interdisziplinäre Polytrauma- und Brandverletztenversorgung. In:Akademie für Ärztliche Fortbildung Niedersachsen. [Hrsg.]:9. Kompaktkurs Interdisziplinäre Intensivmedizin; Kursunterlagen.-Hannover, 2008.
- Adams HA. MANV-Großschadensereignis und Katastrophe. In:Adams HA, Flemming A, Roessler Markus, Medizinische Hochschule / Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin. [Hrsg.]:Kursbuch Refresherkurs Notfallmedizin.-4. Aufl.-Berlin:Lehmanns, 2008.-S.66-71
- Adams HA. Polytrauma, Brandverletzung und Schockraumkonzept. In:Adams HA, Flemming A, Roessler Markus, Medizinische Hochschule / Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin. [Hrsg.]:Kursbuch Refresherkurs Notfallmedizin.-4. Aufl.-Berlin:Lehmanns, 2008.-S.115-124
- Adams HA. Update Rettungsdienst - work and go. In:Adams HA, Flemming A, Roessler Markus, Medizinische Hochschule / Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin. [Hrsg.]:Kursbuch Refresherkurs Notfallmedizin.-4. Aufl.-Berlin:Lehmanns, 2008.-S.9-16
- Adams HA. Überwachung. In:Adams HA, Flemming A, Schulze K. [Hrsg.]:Kursbuch Intensivtransport.-5. Aufl.-Berlin:Lehmanns Media, 2008.-S.64-70
- Adams HA. Sicherung der Kreislauffunktion. In: Adams HA, Flemming A, Schulze K. [Hrsg.]:Kursbuch Intensivtransport.-5. Aufl.-Berlin:Lehmanns Media, 2008.-S.72-82
- Adams HA. Akutes Koronarsyndrom - ACS. In: Adams HA, Flemming A, Roessler Markus, Medizinische Hochschule / Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin. [Hrsg.]:Kursbuch Refresherkurs Notfallmedizin.-4. Aufl.-Berlin: Lehmanns, 2008.-S.73-78
- Adams HA, Flemming A. Kardiopulmonale Reanimation - CPR. In:Adams HA, Flemming A, Ahrends J. [Hrsg.]:Kursbuch Notfallmedizin - Fibel für angehende Notärzte.-14. Aufl.-Berlin:Lehmanns Media, 2008.-S.73-82
- Adams HA, Flemming A, Ahrends J, Schneider H. Kursbuch Notfallmedizin - Fibel für angehende Notärzte.-14. Aufl.-Berlin:Lehmanns Media, 2008.- 449 S. : Ill., graph. Darst.
- Adams HA, Flemming A, Friedrich L, Ruschulte H. Medicina de Urgencias.-Buenos Aires:Editorial Médica Panamericana, 2008.
- Adams HA, Flemming A, Gänsslen A, Medizinische Hochschule / Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin. Kursbuch Leitender Notarzt.-8. Aufl.-Berlin:Lehmanns Media, 2008.

Adams HA, Flemming A, Roessler Markus, Medizinische Hochschule / Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin. Kursbuch Refresherkurs Notfallmedizin.-4. Aufl.-Berlin:Lehmanns, 2008.-S.127 S. : Ill., graph. Darst.

Adams HA, Flemming A, Schulze K, Akademie für Ärztliche Fortbildung Niedersachsen, Medizinische Hochschule / Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin. Kursbuch Intensivtransport.-5. Aufl.-Berlin:Lehmanns Media, 2008.

Adams HA, Lange C. Besonderheiten beim terroristischen Einsatz von ABC-Kampfmitteln. In:Adams HA, Flemming A, Gänsslen A. [Hrsg.]:Kursbuch Leitender Notarzt.-8. Aufl.-Berlin:Lehmanns Media, 2008.-S.167-175

Ahrens J, Adams HA. Schock und Schockbekämpfung. In:Adams HA, Flemming A, Ahrends J. [Hrsg.]:Kursbuch Notfallmedizin - Fibel für angehende Notärzte.-14. Aufl.-Berlin:Lehmanns Media, 2008.-S.118-134

Brummerloh C, Adams HA. Respiratorische Insuffizienz und Tauchunfall. In:Adams HA, Flemming A, Schulze K. [Hrsg.]:Kursbuch Intensivtransport.-5. Aufl.-Berlin:Lehmanns Media, 2008.-S.102-121

Flemming A, Adams HA. Kardiopulmonale Reanimation - CPR. In:Adams HA, Flemming A, Roessler Markus, Medizinische Hochschule / Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin. [Hrsg.]:Kursbuch Refresherkurs Notfallmedizin.-4. Aufl.-Berlin:Lehmanns, 2008.-S.41-51

Gänsslen A, Adams HA. Sichtung, Dokumentation und Transportkoordination. In:Adams HA, Flemming A, Gänsslen A. [Hrsg.]:Kursbuch Leitender Notarzt.-8. Aufl.-Berlin:Lehmanns Media, 2008.-S.83-93

Hussein S, Adams HA. Schädel-Hirn-Trauma. In:Adams HA, Flemming A, Ahrends J. [Hrsg.]:

Kursbuch Notfallmedizin - Fibel für angehende Notärzte.-14. Aufl.-Berlin:Lehmanns Media, 2008.-S.243-248

Kauffels W, Adams HA. Gynäkologische und geburtshilfliche Notfälle. In:Adams HA, Flemming A, Ahrends J. [Hrsg.]:Kursbuch Notfallmedizin - Fibel für angehende Notärzte.-14. Aufl.-Berlin: Lehmanns Media, 2008.-S.322-330

Abstracts

2008 wurden 31 Abstracts publiziert.

Promotionen

Hönerbach, Melanie: Der Einfluss von Esketamin auf die inflammatorische und Stressreaktion von Patienten bei extrakorporaler Zirkulation.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Adams, Hans Anton, Prof. Dr. med.: Vorsitzender der Sektion Wissenschaft und Forschung der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI); Sprecher der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Schock der DIVI; Vizepräsident der Deutschen Akademie für Anästhesiologische Fortbildung (DAAF); Herausgeber der Zeitschrift „Intensivmedizin und Notfallmedizin“; Schriftleiter der Zeitschrift „Anästhesiologie & Intensivmedizin“; Gutachter für „European Journal of Anaesthesiology“, „European Journal of Trauma“, „Anaesthetist“ und „Anästhesiologie & Intensivmedizin“.

Klinik für Rehabilitationsmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Christoph Gutenbrunner

Tel.: 0511 / 532-4101 • E-Mail: gutenbrunner.christoph@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover.de/267.html>

Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Klinik für Rehabilitationsmedizin mit dem Institut für Balneologie und Medizinische Klimatologie umfasst klinische und experimentelle Untersuchungen zur Wirksamkeit physikalisch-medizinischer und balneologisch-klimatologischer Therapien sowie therapieübergreifender medizinischer Rehabilitationsmaßnahmen. Mit der von der Deutschen Rentenversicherung Braunschweig-Hannover geförderten und in der Abteilung angesiedelten „Koordinierungsstelle Angewandte Rehabilitationsforschung (KoReFo)“ hat sich in den letzten Jahren ein rehabilitationswissenschaftlich ausgerichtetes Studienzentrum etabliert, mit dem großenteils in Zusammenarbeit mit externen Rehabilitationseinrichtungen zahlreiche drittmittelgeförderte Projekte zum Bedarf und der Wirksamkeit einzelner Rehabilitationsformen realisiert und begleitet werden. So konnte Anfang 2008 mit der Arbeit zu einem Projekt im Bereich Versorgungsforschung zum Thema chronische Krankheiten und Patientenorientierung begonnen werden. Der von verschiedenen Sozialversicherungsträgern und dem BMBF initiierte Förderschwerpunkt greift medizinische, rehabilitative und sektorenübergreifende Fragen auf. Die Fördermaßnahme macht somit das komplexe Versorgungsgeschehen für chronisch kranke Menschen wirksamer und transparenter. Neben der Durchführung und Koordination rehabilitationswissenschaftlicher Projekte unterstützt die Koordinierungsstelle die Klinik in der Durchführung und Evaluation der Lehre im Bereich der Rehabilitation. Darüber hinaus werden regelmäßige Informations- und Diskussionsveranstaltungen durchgeführt. Da die Frührehabilitation im Akutkrankenhaus weiterhin ein aktueller und in seiner klinischen und gesundheitsökonomischen Bedeutung noch wenig erforschter Aufgabenbereich der Rehabilitationsmedizin ist, werden weiterhin von der Abteilung durchgeführte Formen der Frührehabilitation wissenschaftlich begleitet. Einen neuen separaten Schwerpunkt bilden seit zwei Jahren tierexperimentelle Untersuchungen, in denen in Zusammenarbeit mit anderen Abteilungen der MHH Fragen der zentralen Schmerzverarbeitung insbesondere bei Dysfunktionen im kranio-mandibulären System bearbeitet werden.

Forschungsprojekte

Übersetzung, Adaption und Validierung des Health Education Impact Questionnaire (heiQ) - eines generischen Instruments zur Bewertung von Patientenschulungen (PS) und Selbstmanagementprogrammen (SM)

Hintergrund: Die zunehmenden Kosten durch die steigende Prävalenz von chronischen Erkrankungen sind eine bedeutsame Herausforderung für die Gesundheitsversorgung und insbesondere den Rehabi-

litionsbereich. Eine Möglichkeit, dieser Herausforderung zu begegnen, besteht darin, Patienten Fähigkeiten zu vermitteln, damit sie ihre chronische Erkrankung aktiv bewältigen können. Interventionen wie Patientenschulungen (PS) oder Selbstmanagementprogramme (SM) zielen darauf ab, Patienten in ihrer Selbstversorgung zu stärken, die Patient-Arzt-Interaktion zu verbessern und die Lebensqualität der Betroffenen zu steigern. Für PS und SM wurden daher eine Erhöhung von Compliance (Mitarbeit des Patienten), Selbstmanagement und Empowerment (Fähigkeit von Patienten, selbstbestimmte Entscheidungen bezüglich ihrer Lebensführung und des Umgangs mit der Krankheit und ihren Folgen zu treffen) als charakteristische proximale Zielkriterien formuliert. Proximale Zielkriterien sind dabei Zielkriterien, die direkt nach der PS erreicht und gemessen werden können (z.B. vermitteltes Wissen

Tabelle 1 Skalen des heiQ-Core	
Skalen	Inhalte, Beispiele
„Positive and active engagement in life“	„Selber aktiv werden“, Handlungsabsichten
„Health directed behaviour“	Lebensstiländerung, z. B. Bewegung, Ernährung
„Skill and technique acquisition“	Umgang mit Schmerzen, Selbstbehandlung
„Constructive attitudes and approaches“	Aktive Bewältigungseinstellung
„Self-monitoring and insight“	Eigene Grenzen kennen lernen, Setzen realistischer Ziele
„Health service navigation“	Arzt-Therapeut-Patienten-Kommunikation
„Social integration and support“	Unterstützung durch andere
„Emotional well-being“	Krankheitsbezogenen negativen Emotionen (Angst, Depression) begegnen

über Symptome und deren Behandlung) im Gegensatz zu distalen Zielkriterien wie Lebensqualität oder beruflichen Wiedereingliederungsquoten, deren Erreichen oder Veränderung erst lange nach einer PS erwartet werden kann. Da diese Größen aber nicht nur von der Wirkung der PS, sondern auch von einer Vielzahl weiterer Variablen beeinflusst werden, wird in der Literatur gefordert, dass zur wissenschaftlichen Evaluation von PS und zur Qualitätssicherung auch proximale Zielgrößen herangezogen werden sollten. Es existieren bisher jedoch kaum Erhebungsinstrumente zur Erfassung proximaler Zielgrößen. Deswegen haben Osborne und Kollegen 2007 an der Universität Melbourne das Fragebogenset „heiQ“ entwickelt, das aus den drei Fragebögen „heiQ-Core“, „heiQ-Program“ und „heiQ-Perspective“ besteht. Der zentrale Fragebogen heiQ-Core erfasst mittels 42 Items auf acht Skalen proximale Zielgrößen von PS. Die Skalen lauten: „positive and active engagement in life“, „health directed behaviour“, „skill and technique acquisition“, „constructive attitudes and approaches“, „self-monitoring and insight“, „health service navigation“, „social integration and support“ und „emotional well-being“ (siehe Abbildung 1). Der heiQ-Program erfasst mittels zehn Items die Bewertung einer spezifischen Durchführung der PS. Der heiQ-Perspective erfasst auf neun Items mögliche Änderungen im Antwortverhalten, die durch sogenannte Response Shifts verursacht werden können und die Ergebnisse der üblichen Prä-Postvergleiche verzerren. Da im deutschen Sprachraum kein vergleichbares Instrument existiert, wird das Fragebogenset heiQ derzeit im Rahmen dieses vom Bundesministerium für Bildung und Forschung

(BMBF) finanzierten Projektes im Förderschwerpunkt „Versorgungsforschung – chronische Krankheiten und Patientenorientierung“ von der Medizinischen Hochschule Hannover und der Universität Würzburg in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Osborne und Kollegen ins Deutsche übersetzt und in sechs deutschen Kliniken indikationsübergreifend psychometrisch evaluiert. Ziele des Vorhabens: Das Ziel dieses Projektes besteht in der konzeptgetreuen Übersetzung, Adaption und Validierung des in Australien entwickelten Fragebogensets heiQ. Durch die Übersetzung, Adaption und psychometrische Evaluation der drei Fragebögen wird im deutschen Sprachraum erstmals ein validiertes und erprobtes Instrument zur indikationsübergreifenden Evaluation von PS zur Verfügung stehen, das es ermöglicht, schulungsnah Zielkriterien von PS zu erfassen und dadurch PS adäquat zu bewerten, zu vergleichen und gezielt zu verbessern. Durch den Evaluationsprozess sollen die psychometrischen Gütekriterien (Item- und Skalenkennwerte, Reliabilität, Validität, Änderungssensitivität) der übersetzten Versionen

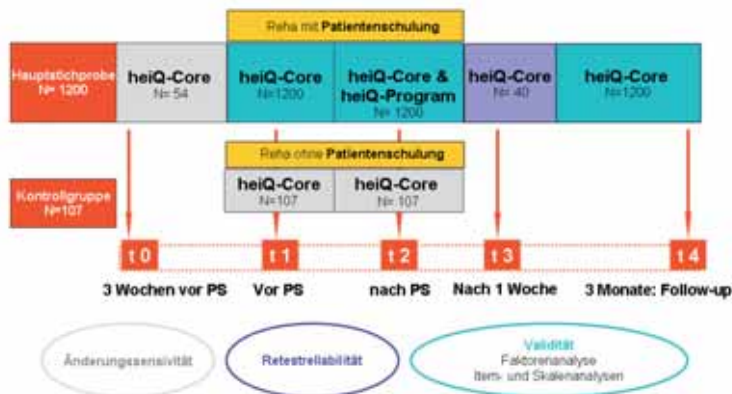


Abb. 1: Ablauf der Datenerhebung für die Validierung des heiQ in den Kliniken

der heiQ-Fragebögen ermittelt werden. Untersuchungsdesign und Methoden: Die Übersetzung des heiQ wurde anhand internationaler Übersetzungsrichtlinien durchgeführt. Die finale deutsche Version des heiQ resultierte aus der Abstimmung der Originalautoren, der unabhängigen Übersetzer und der Wissenschaftler und Kliniker der Studienzentren an der Medizinische Hochschule Hannover und der Universität Würzburg. Zusätzlich wurden nach der Übersetzung kognitive Interviews durchgeführt, um fragenbogenbezogene Fehler (z.B. mehrdeutige Formulierungen) zu minimieren. Für die Validierungsstichprobe werden ca. 1200 Patienten aus ca. 100 PS aus den beteiligten Kooperationskliniken befragt (siehe Abbildung 2). Der Fragebogen heiQ-Core wird zu drei Zeitpunkten eingesetzt: Zu Beginn der Reha (unmittelbar vor der PS, t1), am Ende der Reha (unmittelbar nach der PS, t2) und zu einem Katamnesezeitpunkt (drei Monate nach Ende der Rehabilitationsmaßnahme, t4). Den heiQ-Program werden die Patienten am Ende einer PS ausfüllen. Außerdem werden jeweils weitere Fragebögen zur Validierung vorgelegt. Zusätzlich werden zur Bestimmung der Änderungssensitivität zum einen 107 vergleichbare Patienten erfasst, die nicht an einer PS teilgenommen haben. Und zum anderen soll eine Substichprobe aus N=54 Patienten zusätzlich drei Wochen vor der PS (t0) den heiQ-Core ausfüllen. Die Retestreliabilität wird durch eine Substichprobe (N=40) eine Woche nach der Reha erhoben (t3).

In die Studie eingeschlossen werden Patienten, die im Rahmen einer Rehabilitationsmaßnahme an einer PS teilnehmen, die den 2007 von Ströbl und Kollegen definierten Mindestanforderungen an eine PS entspricht. Von den in die Studie aufgenommenen Patienten wird vorausgesetzt, dass sie in der Lage sind, den Fragebogen selbstständig auszufüllen. Validitätsprobleme aufgrund fehlender Sprachkenntnisse, kognitiver Defizite etc. der Patienten sollen mit dieser Vorgabe ausgeschlossen werden. Erste Ergebnisse: Erste Ergebnisse zeigen, dass die deutschen Versionen des heiQ-Core und des heiQ-Program adäquat übersetzte Versionen des Originals sind. Die meisten Patienten im kognitiven Interview fanden den heiQ-Core und den heiQ-Program leicht zu verstehen. Die Erfahrungen im Übersetzungsprozess haben gezeigt, dass es essentiell wichtig ist, klare Übersetzungsrichtlinien zu befolgen, um Fehler im Übersetzungsprozess zu minimieren. Des Weiteren stellte sich heraus, dass das Konzept des Perspektivwechsels, nach welchem im heiQ-Perspective gefragt wird, nicht von den Probanden verstanden wurde, so dass dieser Fragebogen einer Neukonzeption unterzogen wird, bevor er für den deutschen Sprachraum evaluiert werden kann. Der nächste Schritt im Projekt ist der Einsatz und die psychometrische Evaluation des heiQ-Core und des heiQ-Program in den Kliniken.

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.), KoReFo; Schuler, Michael (Dipl.-Psych.), Universität Würzburg; Mitarbeiter: Kirchhof, Roland (Dipl.-Psych.), KoReFo; Musekamp, Gunda (Dipl.-Psych.), Faller, Herrmann (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Universität Würzburg; Ehlebracht-König, Inge (Dr. med.), Rehazentrum Bad Eilsen; Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), KoReFo; Kooperationspartner: Osborne, Richard H. (Prof. Ph.D.), Nolte, Sandra (Ph.D.), Universität Melbourne, Australien; Ehlebracht-König, Inge (Dr. med.), Rehazentrum Bad Eilsen und KoReFo; Tuschhoff, Thomas (Dipl.-Psych.), Klinik Taubertal Bad Mergentheim; Lueger, Stefan (Dipl.-Psych.), Deegenbergklinik Bad Kissingen; Schulte, Thomas (Dr. med.), Klinik Bad Oexen; von Bodman, Johannes (Dr. med.), Klinikum Bad Bramstedt; Fischer, Jürgen (Prof. Dr. med.), Raschke, Friedhart (Dr. rer. physiol.), Klinik Norderney; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung

Weitere Forschungsprojekte

Verbesserung der Schnittstelle zwischen Rehabilitationsklinik und Betrieb im Sinne einer arbeitsplatzorientierten Rehabilitation (JobReha)

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Schwarze, Monika (Dr. P.H.), KoReFo; Mitarbeiter: Schröder, Thomas, Ristel, Nina (Dipl.- Psych.), KoReFo; Kooperationspartner: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.) und Rebe, Thomas (Dr. med.), Institut für Arbeitsmedizin (MHH); Noll, Nicole, Czernitzki, Andrea, Cordes, Norbert, Deutsche BKK; Eisenhauer, Anke, Rodewald, Jürgen, Moesch, Wilhelm (Dr. med.), Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover; Jähne, Markus, Postbeamtenkrankenkasse Bezirksstelle Hannover; Manecke, Ingra-A. (Dr. med.), Deutsche Post AG; Teumer, Frank (Dr. med.), Volkswagen Nutzfahrzeuge; Spallek, Michael (Dr. med.), EUGT e.V.; Busche, Thilo (Dr. med.), Gesundheitszentrum Hannover; Kasproski, Detlev (Dr. med.), Rehazentrum Bad Pyrmont; Heinz-Hubert Daalman (Dr. med.), Rehazentrum Bad Eilsen; Jacobs, Albrecht, Ambulantes Reha Centrum Braunschweig; Wehe, Heiko, Ambulantes Reha Centrum Wolfsburg; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

Veränderung von Selbstmanagementfähigkeiten, stadienspezifischer Motivation und Teilhabe durch ein ambulantes Rehabilitationsprogramm bei Brustkrebspatientinnen (Bewegen und Entspannen)

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.); Mitarbeiter: Kreiß, Tanja (Dr. P.H.), Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), KoReFo; Kooperationspartner: Neises, Mechthild (Dr. med. Dr. rer. nat.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Funktionsbereich Gynäkologische Psychosomatik; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

Entwicklung und Einsatz eines ICF-Core-Set-basierten Fragebogens zur Erfassung des Rehabilitationsbedarfs im Rahmen der Rehabilitationsantragstellung

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Schwarze, Monika (Dr. P.H.), KoReFo; Mitarbeiter: Kirchhof, Roland (Dipl.-Psych.) und Ristel, Nina (Dipl.-Psych.), KoReFo; Kooperationspartner: Polnau, Uwe (Dr. med.); Busche, Thilo (Dr. med.); Roth, Karin; Brückle, Wolfgang (Dr. med.), Mattussek, Sigrid (Dipl.-Psych.), Projektgruppe Rehabilitation, Regionales Kooperatives Rheumazentrum Hannover e.V.; Rheumatologikum Hannover; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

Untersuchung von Motivationsfaktoren zu gesundheitsförderlichem Verhalten am Beispiel eines Bewegungstrainings an der MHH

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.), KoReFo; Brandes, Iris (Dr. P.H.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung (MHH); Mitarbeiter: Klug, Peter, Geerken, Helga, Fischer, Michael (Dr. med.), Küther, Gerald (PD Dr. med.), Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Klinik für Rehabilitationsmedizin (MHH); Kooperationspartner: Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung (MHH); Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

Demografiemanagement in Klein- und Mittelunternehmen der Region: Innovationsplattform für alter(n)srelevantes Wissen (InnovAging)

■ Projektleitung: Gesamtprojekt: von Mitschke-Collande, Peter (Prof. Dr. rer. pol.), Fischer, Gisela (Prof. Dr. med.); Klinik für Rehabilitationsmedizin: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Schwarze, Monika (Dr. P.H.), KoReFo; Kooperationspartner: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.), Rebe, Thomas (Dr. med.), Institut für Arbeitsmedizin; Dietrich, Detlef (Prof. Dr. med.), Ziegenbein, Marc (PD Dr. med.) und Kollmar, Claudia-Isabel (Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Krähling, Marita (Dipl.-Psych.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie (MHH), Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover; Förderung: Europäische Union, Europäischer Fonds für regionale Entwicklung (EFRE)

Ambulante Schmerznachsorge für Patienten mit muskuloskelettalen Erkrankungen und psychosozialen Belastungen

■ Projektleitung: Ehlebracht-König, Inge (Dr. med.), Rehazentrum Bad Eilsen und KoReFo, Pöni-cke, Julia (Dipl.-Psych.); Mitarbeiter: Bönisch, Angelika (Dipl.-Psych.), Dorn, Monika (Dipl.-Psych.),

Rehazentrum Bad Eilsen; Kooperationspartner: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Schwarze, Monika (Dr. P. H.), KoReFo; Gündel, Harald (Prof. Dr. med.), Jäger, Burkhard (PD Dr. rer. nat.) Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

Eingliederung psychisch erkrankter Versicherter mit befristeter Rente wegen voller Erwerbsminderung ins Berufsleben

■ Projektleitung: Kobelt, Axel (Dr. rer. biol. hum.), Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover; Mitarbeiter: Gutenbrunner Christoph (Prof. Dr. med.), KoReFo; Hesse, Bettina (Dr. rer. medic), Gebauer, Erika (Dr. med.), Institut für Rehabilitationsforschung Norderney; Grosch, Eberhardt (Dr. med.), Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover; Kooperationspartner: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover; Institut für Rehabilitationsforschung Norderney; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

Schmerzmodulation durch das Craniomandibuläre System. Immunhistochemische Studie: C-Fos Expression im Hirnstamm im chronischen Schmerzmodell an der Ratte.

■ Projektleitung: Fischer, Michael (Dr. med.); Kooperationspartner: Nave, Heike (Prof. Dr. med.), Schmiedl, Andreas (Dr. med.), Stephan, Michael (Dr. med.), Funktionelle und Angewandte Anatomie (MHH); Svansson, Peter (Prof. Ph.D.), Universität Aarhus, Dänemark; Förderung: LOM

Validierung und Verbesserung der Lehre. Systematische Evaluation im Querschnittsbereich „Rehabilitation, Physikalische Medizin, Naturheilverfahren“.

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Küther, Gerald (PD Dr. med.); Mitarbeiter: Schiller, Jörg (Dr. med.), Reimann, Silke (Dr. med.), Fink, Matthias (Prof. Dr. med.), Fischer, Michael (Dr. med.), Schwarze, Monika (Dr. P.H.), Teixeira, Lidia

Erfassung des Rehabilitationsbedarfs und Testung der ICF-Core-Sets bei Patientinnen und Patienten nach Organtransplantationen. ICF-basierte Untersuchung im Akutkrankenhaus von Prädiktoren für die Aktivität und Partizipation und Analyse des frührehabilitativen Interventionsbedarfes

■ Projektleitung: Fischer, Michael (Dr. med.), Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Xinhua Ding

Wirksamkeit der Körperakupunktur bei Osteoporose-assoziierten Rückenschmerzen Kontrollierte, klinische Studie mit 60 Patienten, Vergleich klassische Körperakupunktur mit Sham-Akupunktur

■ Projektleitung: Fink, Matthias (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Schiller, Jörg (Dr. med.)

Wirksamkeit einer rumpfumschließenden Orthese (Osteomed) bei Osteoporose Prospektive, kontrollierte, klinische Studie mit 80 Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten

■ Projektleitung: Fink, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: Firma Thämer

Untersuchungen zum Bedarf der mobilen Frührehabilitation in einer Akutklinik der Maximalversorgung

■ Projektleitung: Teixido, Lydia, Reimann, Silke (Dr. med.), Küther, Gerald (PD. Dr. med.)

Entwicklung und klinische Prüfung eines berührungslos arbeitenden Handthermometers zur Oberflächentemperaturmessung in der klinischen Diagnostik

■ Projektleitung: Meggle, Martin (Dipl.-Phys.), Firma Vorwerk; Küther, Gerald (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Firma Vorwerk

Originalpublikationen

Barth H. Welche Faktoren wirken sich auf die Compliance von Patienten mit der Dupuytren-Krankheit beim Tragen von Schienen aus? ET & REHA 2008;47(8):14-18

Bernateck M, Becker M, Schwake C, Hoy L, Passie T, Parlesak A, Fischer MJ, Fink M, Karst M. Adjuvant auricular electroacupuncture and autogenic training in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. Auricular acupuncture and autogenic training in rheumatoid arthritis. Forsch. Komplementmed 2008;15(4):187-193

Bernateck M, Fischer MJ. Störfähigkeit des kranio-omandibulären Systems - Prospektive kontrollierte Studie bei Patienten mit komplex-regionalem Schmerzsyndrom (CRPS Typ 1, M. Sudeck). Manuelle Medizin 2008;46(6):407-411

Bernateck M, Karst M, Eberhard S, Vivell W, Fischer MJ, Stichtenoth DO. Placebotherapie : Analyse von Umfang und Erwartung in einer Klinik der Maximalversorgung. Schmerz 2009;23(1):47-56

Bernateck M, Karst M, Merkesdal S, Fischer MJ, Gutenbrunner C. Sustained effects of comprehen-

sive inpatient rehabilitative treatment and sleeping neck support in patients with chronic cervicobrachialgia: a prospective and randomized clinical trial. Int.J.Rehabil.Res. 2008;31(4):342-346

Demling A, Ismail F, Heßling K, Fink M, Stiesch-Scholz M. Pilotstudie zum Einfluss von physikalischer Therapie auf objektive und subjektive Parameter bei CMD. Dt. Zahnärztl. Z. 2008;63(3):190-199

Fischer MJ, Khani A, Gokpınar C, Strueber E, Gutenbrunner C, Bernateck M. The Effect of Temperature and Time Using Repeated Immersion on the Habituation of Pain Thresholds in Healthy Subjects. Thermol Int 2008;18(4):145-150

Fischer MJ, Reiners A, Kohnen R, Bernateck M, Gutenbrunner C, Fink M, Svensson P. Do Occlusal Splints Have an Effect on Complex Regional Pain Syndrome? A Randomized, Controlled Proof-of-concept Trial. Clin.J.Pain 2008;24(9):776-783

Fischer MJ, Riedlinger K, Hoy L, Gutenbrunner C, Bernateck M. Abhängigkeit von extrakranieller Schmerzlokalisierung und Dysfunktionen im

kranio-mandibulären System. Manuelle Medizin 2008;1-6

Gutenbrunner C, Ward AB, Chamberlain MA. Bela knjižica o fizikalni in rehabilitacijski medicini v Evropi. Rehabilitacija letnik 2008;7(1 Suppl.):1-76

Kalpakcioglu B, Candir F, Bernateck M, Gutenbrunner C, Fischer MJ. Does local immersion in thermo-neutral bath influence surface EMG measurements? Results of an experimental trial. J.Electromyogr.Kinesiol. 2008;DOI: 10.1016/j.jelekin.2008.09.006

Kalpakcioglu B, Gokpinar CE, Khani A, Gutenbrunner C, Fischer MJ. Effects of repeated immersion of the forearm in cold water on the habituation of pain thresholds in healthy subjects. Thermol Int 2008;18(2):51-56

Kobelt A, Grosch E, Hesse B, Gebauer E, Gutenbrunner C. Wollen psychisch erkrankte Versicherte, die eine befristete Rente wegen voller Erwerbsminderung beziehen, wieder ins Erwerbsleben eingegliedert werden? Psychother.Psychosom.Med. Psychol. 2008;DOI: 10.1055/s-2008-1067457

Kröz M, Feder G, von Laue H, Zerm R, Reif M, Girke M, Matthes H, Gutenbrunner C, Heckmann C. Validation of a questionnaire measuring the regulation of autonomic function. BMC Complement. Altern. Med. 2008;8:26

Manecke IA, Spallek M, Rebe T, Wrbitzky R, Gutenbrunner C, Ristel N, Schwarze M. Das Modellprojekt „JobReha“ - Hintergrund- und Praxisbericht. Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed. 2008;43(6):36-40

Michalsen A, Lüdtke R, Cesur O, Afra D, Musial F, Baecker M, Fink M, Dobos GJ. Effectiveness of leech therapy in women with symptomatic arthritis of the first carpometacarpal joint: a randomized controlled trial. Pain 2008;137(2):452-459

Schwarze M, Ristel N, Rebe T, Gutenbrunner C, Wrbitzky R, Manecke IA, Spallek M. Schnittstellenmanagement in der „JobReha“: Notwendigkeit einer verbesserten Zusammenarbeit zwischen Betriebs- und Rehabilitationsärzten. Zbl. Arbeitsmed. 2008;58(7):216-218

Vogt L, Hübscher M, Brettmann K, Banzer W, Fink M. Postural correction by osteoporosis orthosis (Osteo-med): a randomized, placebo-controlled trial. Prosthet.Orthot.Int. 2008;32(1):103-110

Übersichtsarbeiten

Gutenbrunner C, König IE, Schwarze M. Die Bedeutung der ICF für die Rehabilitationswissenschaft. Med Sach 2008;104(2):48-55

Schwarze M, Kirchhof R, Schuler M, Musekamp G, Nolte S, Jordan JE, Osborne RH, Ehlebracht-König I, Faller H, Gutenbrunner C. Ein Blick Down Under : Selbstmanagementinitiativen und Patientenschulungen in Australien. Z.Rheumatol. 2008;67(3):189-198

Buchbeiträge, Monografien

Grewohl M. Erkrankungen und Verletzungen der oberen Extremität - Verbrennungen. In:Koesling C, Bollinger Herzka T. [Hrsg.]:Ergotherapie in der Orthopädie, Traumatologie und Rheumatologie.-1. Aufl.-Stuttgart:Thieme, 2008. S.222-226

Gutenbrunner C. Physikalische Medizin. In:Zeidler H. [Hrsg.]:Interdisziplinäre klinische Rheumatologie : [Innere Medizin, Orthopädie, Immunologie]; mit 252 Tabellen.-2., vollst. überarb. und erg. Aufl.-Heidelberg:Springer Medizin, 2008. S.267-281

Gutenbrunner C. Physiotherapie. In:Bode H, Schröder H, Waltersbacher A. [Hrsg.]:Heilmittel-Report 2008 : Ergotherapie, Logopädie, Physiotherapie: eine Bestandsaufnahme.-1. Aufl.-Stuttgart:Schattauer, 2008. S.149-205

Gutenbrunner C. Implementation rehabilitationsrelevanter Inhalte in das Propädeutikum im Modellstudiengang Medizin an der Medizinischen Hochschule Hannover: Konzept und Evaluationsergebnisse. In: Buschmann-Steinhage R, Rehabilitationswissenschaftliches Kolloquium 17 2008 Bremen, Deutsche Rentenversicherung Bund. [Hrsg.]: Evidenzbasierte Rehabilitation - zwischen Standardisierung und Individualisierung. 17. Rehabilitationswissenschaftliches Kolloquium vom 3. bis 5. März 2008 in Bremen; Tagungsband.-Sonderausg. der DRV-Bad Homburg:WDV, Ges. für Medien und Kommunikation, 2008. S.203-205-(DRV-Schriften; 77)

Gutenbrunner C, Schiller J, Fischer M, Fink M, Smorag U, Teixido L, Küther G. Querschnittsbereich „Rehabilitation, Physikalische Medizin, Naturheilverfahren“ - Verbesserungen durch systematische Evaluation. In: Buschmann-Steinhage R, Rehabilitationswissenschaftliches Kolloquium 17 2008 Bremen, Deutsche Rentenversicherung Bund. [Hrsg.]: Evidenzbasierte Rehabilitation - zwischen Standardisierung und Individualisierung. 17. Rehabilitationswissenschaftliches Kolloquium vom 3. bis 5. März 2008 in Bremen; Tagungsband.-Sonderausg. der DRV-Bad Homburg:WDV, Ges. für Medien und Kommunikation, 2008. S.202-203-(DRV-Schriften; 77)

Kobelt A, Schäfer HG, Schwarze M, Dreyer U, Glaser-Möller N, Grosch E, Gutenbrunner C. Effektivität Medizinischer Trainingstherapie (MAT/MTT) als Nachsorgeleistung zur Erhaltung des Rehabilitationserfolges bei Rehabilitanden mit muskuloskelettalen Erkrankungen. In: Buschmann-Steinhage R, Rehabilitationswissenschaftliches Kolloquium 17 2008 Bremen, Deutsche Rentenversicherung Bund. [Hrsg.]: Evidenzbasierte Rehabilitation - zwischen Standardisierung und Individualisierung. 17. Rehabilitationswissenschaftliches Kolloquium vom

3. bis 5. März 2008 in Bremen; Tagungsband.-Sonderausg. der DRV-Bad Homburg:WDV, Ges. für Medien und Kommunikation, 2008. S.214-215-(DRV-Schriften; 77)

Kobelt A, Spallek M, Grosch E, Schwarze M, Karpinski N, Gutenbrunner C. Entwicklung eines Kurzscreenings zur praktischen Einschätzung der subjektiven Rehabilitationsbedürftigkeit im Betrieb und in der ärztlichen Praxis. In: Buschmann-Steinhage R, Rehabilitationswissenschaftliches Kolloquium 17 2008 Bremen, Deutsche Rentenversicherung Bund. [Hrsg.]: Evidenzbasierte Rehabilitation - zwischen Standardisierung und Individualisierung. 17. Rehabilitationswissenschaftliches Kolloquium vom 3. bis 5. März 2008 in Bremen; Tagungsband.-Sonderausg. der DRV-Bad Homburg:WDV, Ges. für Medien und Kommunikation, 2008. S.104-106-(DRV-Schriften; 77)

Schwarze M. Evaluation eines Nachsorgeangebotes bei Essstörungen auf Grundlage einer Analyse stationärer Versorgungsstrukturen.-Bremen: Niebank-Rusch-Fachverl. 264 S.

Schwarze M, Fischer M, Daalman HH, Busche T, Kasprowski D, Manecke IA, Spallek M, Gutenbrunner C. Rehabilitationsärzte als Schnittstellenmanager in der arbeitsplatzorientierten Rehabilitation: JobReha. In: Buschmann-Steinhage R, Deutsche Rentenversicherung Bund. [Hrsg.]: Evidenzbasierte Rehabilitation - zwischen Standardisierung und Individualisierung. 17. Rehabilitationswissenschaftliches Kolloquium vom 3. bis 5. März 2008 in Bremen; Tagungsband.-Sonderausg. der DRV-Bad Homburg:WDV, Ges. für Medien und Kommunikation, 2008. S.225-226-(DRV-Schriften; 77)

Schwarze M, Neises M, Gutenbrunner C. Bewegen und Entspannen: ein bewegungstherapeutisches Rehabilitationsangebot für Frauen mit Brustkrebs. In: Kästner R, Debus G, Rauchfuß M, Deutsche

Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe. [Hrsg.]: Dialog zwischen Klinik und Praxis : Kommunikation zum Nutzen der Patientin; Beiträge zur Jahrestagung 2007 der DGPF. -Frankfurt am Main: Mabuse-Verl., 2008. S.223-234

Walter U, Gutenbrunner C, Hildebrandt J, Kuhnt U, Schwartz FW, Wedekind S. Beeinträchtigungen und Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems -ein Expertengespräch zum Status quo und zu Zukunftsperspektiven der Prävention. In: KKH in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover. [Hrsg.]: Beweglich? : Muskel-Skelett-Erkrankungen; Ursachen, Risikofaktoren und präventive Ansätze. -Heidelberg: Springer, 2008. S.243-250-(Weißbuch Prävention)

Abstracts

2008 wurden 16 Abstracts publiziert.

Wissenschaftspreise

Schwarze, Monika (Dr. P.H.), Arbeitsgruppe JobReha: 1. Posterpreis auf dem 17. Rehabilitationswissenschaftlichen Kolloquium zum Thema: "Rehabilitationsärzte als Schnittstellen-Manager in der arbeitsplatzorientierten Rehabilitation: JobReha.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.): Fachgutachtertätigkeit: Rheumatology, Journal for Rehabilitation Medicine, Zeitschrift für Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin, Aktuelle Rheumatologie, Österreichische Akkreditierungsanstalt für Hochschulen; Mitherausgeber der Zeitschrift für Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin; wissenschaftliche Beiräte: Aktuelle Rheumatologie, Forschende Komplementärmedizin, Balneologia

Polska, Physical Medicine, Rehabilitation, Health (Bulgarien); Institutsleitungen außerhalb der MHH: Institut für Rehabilitationsmedizin und Balneologie Bad Wildungen, Institut für Rehabilitation und Balneologie Bad Pyrmont; Vorstandspositionen und Arbeitsgruppenleitungen: Vice-President for Europe of the International Society for Physical and Rehabilitation Medicine, Vice-President of the International Society for Medical Hydrology, Treasurer of the European Society for Physical and Rehabilitation Medicine, Chairman of the Professional Practice Committee of the Section for Physical and Rehabilitation Medicine of the Union Européenne des Médecins Spécialistes, Beisitzer im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Beisitzer im Vorstand der Arbeitsgemeinschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Mitglied der Studienkommission der MHH, Vorstandsmitglied im Verein zur Förderung der Rehabilitationswissenschaften in Niedersachsen und Bremen, 2. Beisitzer und Sprecher der Projektgruppe Rehabilitation im Regionalen Kooperativen Rheumazentrum Hannover, Sprecher der gemeinsamen Arbeitsgruppe DRG der deutschen PMR-Fachgesellschaften, Mitglied der Arbeitsgruppe Prävention und Rehabilitation der Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften, Vorsitzender des Ausschuss Wissenschaft, Forschung und Entwicklung des Deutschen Heilbäderverbands.

Küther, Gerald (PD Dr. med.): Wissenschaftlicher Beirat: Zeitschrift Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin. Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. .

Institut für Sportmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Uwe Tegtbur

Tel.: 0511 / 532-5499 • E-Mail-Adresse: tegtbur.uwe@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sportmedizin.htm

Forschungsprofil

Das Institut für Sportmedizin ist keine reine Forschungseinheit, da sie durch die Beteiligung an der Betreuung der Kaderathleten des Landes-Sportbunds-Niedersachsen erhebliche Dienstleistungspflichten hat. Weiterhin wird der Unterricht für die Sportstudenten der Universität Hannover in Sportphysiologie und Sportmedizin durchgeführt.

Die Forschung gliedert sich in folgende Bereiche:

- Wirkung von Sport in Prävention und Rehabilitation (u. A. nach Transplantationen).
- Anwendungsbezogene Forschung im Bereich Leistungsdiagnostik und Leistungssteuerung.
- Grundlagenorientierte Forschung im Bereich Sportphysiologie (muskuläre Ermüdung, muskuläre Erregbarkeit, Gewebepufferung, Atmungsregulation, Hypoxie).

Forschungsprojekte

Anwendung des intervallartigen Trainings für 3 Monate

Seit längerer Zeit führen wir Untersuchungen zur Wirkung von intervallartigem Training auf die Ausdauer-, Erholungs- und die Sprintleistungsfähigkeit durch. Die Untersuchungen wurden zum Teil vom BLSp unterstützt. Das Prinzip bei den Untersuchungen, bei denen im Labor auf dem Fahrradergometer trainiert wurde, war immer gleich: Die mittlere Trainingsintensität war 50 % der Maximalleistung aus einem Stufentest vor Beginn des Trainings. Es wurde Dauertraining mit intervallartigem Training mit unterschiedlicher Belastungsgestaltung verglichen. Trainiert wurde 3 mal die Woche zusätzlich zum normalen Training für 3 Wochen.

In den bisherigen Untersuchungen hat sich gezeigt, dass sich die einzelnen oben genannten Fähigkeiten bei diesen Trainingsformen nicht parallel entwickeln. Weiterhin ist nicht klar, über welchen Zeitraum das intervallartige Training effektiv ist. Es ist durchaus vorstellbar, dass in einer Anfangsphase schnelle Erfolge zu erreichen sind, die Anpassungen dann aber einen Sättigungseffekt zeigen.

Fragestellungen für diese Untersuchung: Werden Ausdauerkapazität, VO₂max, Sprintfähigkeit und Erholungsfähigkeit innerhalb von 3 Monaten gleichartig verbessert?

Methodik:

Trainingsgestaltung: Nach 10minütigem Aufwärmen bei 50% der Maximalleistung beginnt die Intervallphase. Hier wird für 30sec mit 100% der Maximalleistung minus 10 Watt und anschließend mit 10 Watt für jeweils 30 sec gearbeitet. Wichtig ist, dass hier keine Beschleunigungsarbeit geleistet wird,

da die Trittfrequenz konstant bei 80-90 U/min gehalten wird. 55 dieser Intervalle werden wiederholt. Danach schließt sich eine Nachphase für 10 min bei 50% an (IT). Die Dauergruppe (DT) arbeitet 75 Min bei 50% der Maximalleistung. 19 VP (10 IT; 9DT) aus verschiedenen Sportarten beendeten die Untersuchungen.

Tests: Die aerobe Kapazität wurde in fahradergometrischen Stufentests bestimmt. Ablauf: Start mit 2 min arbeiten mit 80-90 U/min ohne Bremskraft, dann 6 min bei 100 Watt, anschließend Steigerung um 16,7 Watt pro min bis zur subjektiven Erschöpfung. Zur Bestimmung der Sprint- und Erholungsfähigkeit diente ein Doppelter Wingate-Test. Es wurden 2 Wingate-Tests, von je 30 Sekunden, im Abstand von 1 min durchgeführt. Der Erste dient zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit bei hochintensiver Belastung und zur Quantifizierung der Ermüdung bei einmaliger Belastung, der Zweite dient zur Überprüfung der Trainingseffekte auf die Erholungsfähigkeit. Die Ausdauerkapazität wurde in Dauertests überprüft. Ablauf: Start mit 2 min Arbeit ohne Bremskraft bei 80-90 U/min, Erhöhung auf 30% der Maximalleistung aus dem Stufentest, nach 6 min Erhöhung auf 80% der Maximalleistung, Arbeit bis zur Erschöpfung (Kriterium: unterschreiten einer Trittfrequenz von 70 U/min). Es schließt sich dann eine 10minütige Ruhephase an.

Untersuchungsablauf: In der 1. Woche führten die Probanden die Eingangstests (TT1) durch. In der 2. Woche begann die 3-wöchige Trainingsphase. Es schloss sich eine Testwoche (TT2) an. In der 6. Woche startete die nächste Trainingsphase. Insgesamt wurden 3 Trainingsblöcke und 4 Testwochen (TT1 - TT4) durchgeführt. Innerhalb der einzelnen Trainingsblöcke wurde die Trainingsintensität nicht angepasst. Für jeden neuen Trainingsblock wurde auf Grund der Testergebnisse eine neue Trainingsleistung festgelegt.

Ergebnisse:

Stufentests: Die Maximalleistung erhöhte sich in beiden Gruppen (I: ca. 9%; D: ca. 7%; Unterschied: n.s). Allerdings war der Zeitgang innerhalb der 3 Trainingsblöcke unterschiedlich. Nach dem 1. Trainingsblock war die Zunahme nach IT signifikant größer ($p < 0,05$) als nach DT, nach dem 2. Trainingsblock mit DT ($p < 0,05$) als mit IT. In der 3. Trainingsphase stieg die Leistung nur noch um ca. 0,5% in beiden Gruppen.

Dauertests: Die Arbeitszeit bei 80% der Maximalleistung aus dem Eingangsstufentest erhöhte sich um ca. 50% bei der Intervallgruppe und um ca. 30% in der Dauergruppe im ersten Trainingsblock. Der Unterschied war nicht signifikant. Die Verbesserung bei IT stimmt mit der überein, die wir auch in den bisherigen Untersuchungen in den Intervallgruppen gefunden haben, unabhängig von der Intervallzahl (45 vs. 55) und der Intensität der Intervalle. Die Verbesserung bei DT mit 75 min ist geringfügig größer als bei Dauertraining für 60 min (plus 21%, (Frische & Maassen, 2005)). Nach der dritten Trainingsperiode (TT4) gab es bei DT und IT keine Unterschiede in der Arbeitszeit bei 80% der maximalen Leistung des zugehörigen Stufentests (TT4), Fasst man die Stufentest- und Dauertestergebnisse zusammen, so haben sich nach zu Beginn unterschiedlichem Verhalten nach drei Monaten die aerobe Kapazität und die Ausdauerkapazität in beiden Trainingsgruppen annähernd gleich entwickelt.

Wingate-Tests: In der Intervallgruppe zeigt sich von TT1 zu TT4 eine nahezu lineare Verbesserung der Maximalleistung über die drei Trainingsblöcke im ersten wie auch im 2. WT. Der Unterschied in

der Entwicklung der Maximalleistung von TT1 zu TT4 ist, wenn Paare mit gleicher Ausgangsleistung betrachtet werden, signifikant ($p < 0,02$). Die mittlere Leistung in beiden WT erhöht sich signifikant, es gibt aber keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Die Verbesserungen in den Wingate-Tests kam ohne signifikante Veränderung der Laktatkonzentration und der Laktatkinetik zu Stande.

Schlussfolgerung:

Im ersten Trainingsblock hat sich die Ausdauerleistungsfähigkeit mit IT stärker verbessert. Auf 3 Monate gesehen jedoch haben beide Trainingsmethoden auf die Ausdauerfähigkeit die gleiche Auswirkung. Die gleiche Verbesserung ist allerdings, wenn man unsere bisherigen Untersuchungen in Betracht zieht, wahrscheinlich auch mit einem kürzeren intervallartigen Training zu erreichen, aber nicht mit einem Dauertraining von 60 min. Allerdings fehlen hier die Langzeituntersuchungen.

In Bezug auf die Sprintfähigkeit scheint längerfristig das intervallartige Training überlegen zu sein. Das ist überraschend, weil keine Belastung mit Beschleunigungskomponenten durchgeführt wurde, da die Trittfrequenz zu Beginn der jeweiligen Hochbelastung schon auf dem geforderten Niveau war. Ob es hier zu Veränderungen der Koordination kommt, oder metabolische Veränderungen im Vordergrund stehen, werden die weiteren Auswertungen zeigen. Eine Erhöhung der anaeroben-laktaziden Komponente durch IT ist aus all unseren Untersuchungen bisher nicht abzuleiten.

Aus dieser Untersuchung in Zusammenhang mit unseren bisherigen, ergibt sich die Frage, ob mit deutlich kürzeren Trainingseinheiten (ca. 25 bis 30 min), in denen im Dauertraining wie im Intervalltraining die Intensität deutlich erhöht wird, nicht die gleichen Effekte auf Sprint und Ausdauerfähigkeit erzielt werden können.

Alle an den Untersuchungen beteiligten Ballspieler (u. a. Rugby-Nationalspieler, Handball: 2. Bundesliga, Regionalliga und Oberliga, Basketball: Regionalliga.) berichteten, dass das Fahrrad-Ergometertraining ihre Spielfähigkeit zum Teil erheblich verbesserte. Das galt insbesondere für das intervallartige Training. Diese subjektive Sicht sollte überprüft werden.

■ Projektleitung: Maassen, Norbert (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Tsikas, Dimitrios (PD Dr. rer. nat.), klinische Pharmakologie; Förderung: Bundesinstitut für Sportwissenschaft

Weitere Forschungsprojekte

Medizinisch-wissenschaftliche Betreuung der Sledge-Eishockeymannschaft Entwicklung leistungsdiagnostischer Testverfahren für die Behindertensportart

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.); Förderung: Bundesinstitut für Sportwissenschaft

Effekte von Ausdauer- vs. Krafttraining auf das Fatigue-Syndrom bei MS-Patienten

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Abt. Neurologie

Körperliche Aktivität und Training bei Kindern und Jugendlichen mit CF

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Abt. Pädiatrische Pneumologie

Cyber-Marathon - Effekte körperlichen Trainings auf die Alltagsaktivität übergewichtiger Kinder

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Peter L. Reichartz-Institut (Med. Informatik).

Niedersächsischer Forschungsverbund „Gestaltung altersgerechter Lebenswelten“ (GAL), Informations- und Kommunikationstechnik zur Gewinnung und Aufrechterhaltung von Lebensqualität, Gesundheit und Selbstbestimmung in der zweiten Lebenshälfte

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.); Förderung: Land Niedersachsen und VW Vorab

Psychosoziale Betreuung, Ernährungsmanagement sowie kontrolliertes Rekonditionierungstraining und deren Einfluss auf die Lebensqualität bei Kunstherzpatienten

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: HTTG; Förderung: Deutsche Herzstiftung

Die Auswirkung von Veränderungen von gebundenem Wasser und im Lipidgehalt auf die Kinetik der Veränderung des Muskelvolumens während und nach Bettruhe und die Folgen für die Muskelfunktion untersucht mit nicht invasiven Methoden

■ Projektleitung: Maassen, Norbert (Prof. Dr. rer. nat.), Shushakov, Vladimir (Dr. rer. nat.); Förderung: Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt

Ist die durch muskuläre Aktivität hervorgerufene Erhöhung der Erregbarkeit leistungsfördernd?

■ Projektleitung: Shushakov, Vladimir (Dr. rer. nat.)

Die Auswirkungen der Kohlenhydratgabe während eines hoch-intensiven, intervallartigen Trainings auf die Ausdauerleistungs-, Sprint- und Regenerationsfähigkeit

■ Projektleitung: Maassen, Norbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Bundesinstitut für Sportwissenschaft

Die Wirkung eines hochintensiven, intervallartigen Trainings auf Dauerleistungsfähigkeit und Regenerationsfähigkeit

■ Projektleitung: Maassen, Norbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Bundesinstitut für Sportwissenschaft /Evangelisches Studienwerk Villigst

Planung, Durchführung und Evaluation des Betriebssports der Berufsfeuerwehr in Hannover

■ Projektleitung: Maassen, Norbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Stadt Hannover

Planung, Durchführung und Evaluation des Betriebssports der freiwilligen Feuerwehr in Hannover

■ Projektleitung: Maassen, Norbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Stadt Hannover

Zusammenhang zwischen Säuren-Basen-Status, Atmungsregulation und Dauerleistungsfähigkeit.

■ Projektleitung: Maassen, Norbert (Prof. Dr. rer. nat.)

Originalpublikationen

Böning D, Maassen N. Last word on point: counterpoint: lactic acid is/is not the only physicochemical contributor to the acidosis of exercise. *J. Appl. Physiol.* 2008;105(1):368

Böning D, Maassen N. Point: Lactic acid is the only physicochemical contributor to the acidosis of exercise. *J. Appl. Physiol.* 2008;105(1):358-359

Böning D, Maassen N. Wirkungsmechanismen von Erythropoetindoping. *Dtsch Z Sportmed* 2008;59(7-8):175-177

Böning D, Maassen N. Milchsäure und Säure-Basen-Gleichgewicht. *Dtsch Z Sportmed* 2008;59(12):287-291

Böning D, Maassen N, Pries A. No proof for augmented arterial oxygen content as only factor influencing exercise capacity after Epo doping. *J. Appl. Physiol.* 2008;105(6):1988

Jäger R, Metzger J, Lautmann K, Shushakov V, Purpura M, Geiss KR, Maassen N. The effects of creatine pyruvate and creatine citrate on performance during high intensity exercise. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2008;5:4

Laing SJ, Jackson AR, Walters R, Lloyd-Jones E, Whitham M, Maassen N, Walsh NP. Human blood neutrophil responses to prolonged exercise with and without a thermal clamp. *J. Appl. Physiol.* 2008;104(1):20-26

Maassen N, Böning D. Physiologische „Nebenwirkungen“ der Milchsäure. *Dtsch Z Sportmed* 2008;59(12):292-296

Plischke M, Marscholke M, Wolf KH, Haux R, Tegtbur U. CyberMarathon - increasing physical activity using health-enabling technologies. *Stud. Health Technol. Inform.* 2008;136:449-454

Zange J, Beisteiner M, Müller K, Shushakov V, Maassen N. Energy metabolism in intensively exercising calf muscle under a simulated orthostasis. *Pflugers Arch.* 2008;455(6):1153-1163

Buchbeiträge, Monografien

Maassen N. Die Rolle des Sauerstofftransfers im Ausdauersport. In: Bundesinstitut für Sportwissenschaft. [Hrsg.]: Verbotene Methode - Erhöhung des Sauerstofftransfers : Doping-Kleinkonferenz 2007.-1. Aufl.-Leipzig: Leipziger Verl.-Anst., 2008.-S.9-19-(Schriftenreihe des Bundesinstituts für Sportwissenschaft; [N.F.], 3)

Abstracts

2008 wurden 13 Abstracts publiziert.

Promotionen

Schomburg, Nadine (Dr. rer. nat.): Der Einfluss kurzzeitiger intermittierender Hypoxie auf die Leistungsfähigkeit.

Magister

Wendt, Marcel: Der Zusammenhang zwischen Aerober Kapazität, Hämoglobinmasse, O₂-Kinetik und der Ausdauerkapazität.

Wittke, Torge-Christian: Die Wirkung unterschiedlicher Vorbelastungen auf die Kraftentwicklung der Unterarmmuskulatur bei statischer Arbeit.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Maassen, Norbert (Dr. rer. nat., Prof.): Editorial Board Mitglied Journal of Applied Physiology DFG Fachgutachter.

Institut für Humangenetik

■ Direktor: Prof. Dr. Jörg Schmidtke

Tel.: 0511 / 532-6538 • E-Mail: schmidtke.joerg@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/institute/humangenetik.html

Forschungsprofil

Forschungsschwerpunkt des Instituts ist die molekulare Analyse genetischer Variabilität im Zusammenhang mit erblichen Erkrankungen, der Feststellung von Identität und Abstammung, der Evolution, der Entwicklung und dem Verhalten. Ein zentrales Forschungsthema ist die Analyse des Y-chromosomalen Genlocus TSPY, dem eine Rolle im Zusammenhang mit männlicher Fertilität und der Entstehung gonadaler Tumoren zugeschrieben wird. Im Vordergrund der molekulargenetischen Analyse von erblichen Erkrankungen stehen das Marfan-Syndrom, die familiäre Hämochromatose, die Mukoviszidose, der Morbus Osler und mögliche Erkrankungen des Cannabinoidsystems. - Mehrere international koordinierte Projekte betreffen die Strukturierung und Qualitätssicherung der human-genetischen Krankenversorgung und der ärztlichen Fortbildung in Humangenetik.

Forschungsprojekte

Untersuchungen zur molekularen Ursache der familiären Thrombozytose

Bei der Familiären Thrombozytose (FT), auch als hereditäre Thrombocythaemie bezeichnet, handelt es sich um eine heterogene Gruppe seltener, zumeist autosomal dominant vererbbarer Erkrankungen. Klinisch ähnelt FT der sporadisch auftretenden essenziellen Thrombocythaemie (ET), bei der ebenfalls eine Proliferation der Megakaryozyten und Überproduktion von Thrombozyten besteht. Während sich bei 50 bis 70% der Patienten mit ET die somatische Mutation p.Val617Phe im Janus-Kinase 2 (JAK2) Gen findet, konnte noch bei keinem FT-Patienten eine vererbte JAK2 Mutation nachgewiesen werden.

In einigen Familien mit autosomal dominanter FT konnte gezeigt werden, dass der Erkrankungsgenort mit dem Thrombopoietin (THPO) Gen auf Chromosom 3q27 gekoppelt ist. Mehrere THPO Mutationen konnten schließlich bei Patienten mit FT identifiziert werden, die zu einer Überproduktion von Thrombopoietin und damit zur FT führen. Bei anderen Patienten mit autosomal dominanter FT konnten Mutationen im myeloproliferative leukaemia virus oncogene (MPL) Gen auf Chromosom 1p34 identifiziert werden, das für den Thrombopoietin Receptor MPL kodiert. In anderen Familien mit FT waren allerdings keine Mutationen in den Genen THPO und MPL nachweisbar.

Bereits im Jahr 2001 haben wir über eine arabische Beduinen Familie (Familie FT1) berichtet, in der FT rezessiv, möglicherweise X-chromosomal rezessiv (OMIM 300331), vererbt wird, und in der THPO und MPL als Erkrankungsgene ausgeschlossen werden konnten (Stuhrmann et al, 2001). Inzwischen haben wir diese Familie klinisch re-evaluiert und eine genomweite Kopplungsanalyse durchgeführt.

X-Chromosomale Vererbung konnte in dieser Vererbung ausgeschlossen werden. Stattdessen fand sich eine Kopplung mit Markern aus der Region vom Chromosom 9, in dem auch das JAK2 Gen lokalisiert ist. Trotz intensiver Suche auf DNA und RNA-Ebene konnten wir allerdings bisher keine JAK2 Mutation bei den betroffenen Familienmitgliedern identifizieren.

In einer weiteren arabischen Familie (FT2) führten wir ebenfalls Kopplungsanalysen und Kandidatengensequenzierungen durch. In dieser Familie fand sich erstens Kopplung zum MPL Gen und zweitens bei den beiden von schwerer Thrombozytose betroffenen Familienmitgliedern Homozygotie für die bisher noch nicht beschriebene MPL Missense Mutation p.Pro106Leu. Homozygotie für p.Pro106Leu konnten wir anschließend auch bei sechs weiteren FT Patienten aus drei anderen arabischen FT-Familien. Von 18 heterozygoten Trägern dieser Mutation hatten 14 normale Thrombozytenwerte und vier hatten eine milde Thrombozytose. Insgesamt fand sich p.Pro106Leu auf keinem von 386 MPL-Allelen von 193 gesunden Deutschen und auf 14 von 426 Allelen (3,3%) von 213 unverwandten Arabern (Statistisch signifikanter Unterschied, $p < 0.001$, Fisher's exact test).

Um die Krankheitsrelevanz dieser Mutation weiter zu bestimmen, führten wir einerseits biometrische Analysen und andererseits biochemische Untersuchungen und Expressionsstudien bei betroffenen Mutationsträgern durch.

Pro106 ist evolutionär hochkonserviert, und die Mutation p.Pro106Leu beeinflusst mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit die Funktion von MPL (laut der Computerprogramme SIFT and PolyPhen). Die Expression von MPL auf Thrombozyten war bei heterozygoten Mutationsträgern gegenüber Kontrollen deutlich beeinträchtigt und bei homozygoten Mutationsträgern nicht nachweisbar. Die Tpo-Spiegel der untersuchten homozygoten FT Patienten waren deutlich erhöht, während sich die Tpo-Spiegel heterozygoter Mutationsträger nicht von denen gesunder Kontrollen unterscheiden.

Wir schlussfolgern, dass p.Pro106Leu eine häufige MPL Mutation in der Arabischen Population ist, die im homozygoten Zustand zu schwerer Thrombozytose führt. Im heterozygoten Zustand kann p.Pro106Leu gelegentlich zu milder Thrombozytose führen. In den von uns untersuchten Familien kann FT als eine Erkrankung mit autosomal-rezessiver Vererbung mit möglicher milder Heterozygotenmanifestation angesehen werden, im Gegensatz zu der autosomal-dominanten Vererbung mit hoher Penetranz, die üblicherweise bei FT vorliegt.

■ Projektleitung: Stuhmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ballmann, Matthias (Dr.rer.nat.), Kinderklinik, von Neuhoff, Nils (Dr. rer. nat.), Zell- und Molekularpathologie; Förderung: Reisestipendium der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für El-Harith, EA (Prof. Dr.)

Weitere Forschungsprojekte

ORPHANET ist die europäische Plattform seltener Krankheiten und entsprechender Arzneimittel (Orphan Drugs). Die frei zugängliche Internetdatenbank wendet sich an primärversorgende Ärzte, Wissenschaftler und die Betroffenen selbst. Sie enthält eine Enzyklopädie des biomedizinischen Wissens über seltene Krankheiten, Listen diagnostischer und therapeutischer Einrichtungen und

relevanter Forschungsprojekte sowie ein Verzeichnis von Selbsthilfeorganisationen

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ayme, Segolene (Prof. Dr.), Orphanet, Paris; Förderung: EU

OrphanPlatform, ein Informationssystem für die Koordination von Forschungsprojekten und klinischen Studien an seltenen Krankheiten in Europa

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ayme, Segolene (Prof. Dr.), Orphanet, Paris; Förderung: EU

EUROGENTEST. Eine europaweit durchgeführte Studie zur klinischen Validität und zum klinischen Nutzen genetischer Tests

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Cassiman, Jean-Jacques (Prof. Dr.), Universität Leuven, Kristoffersson, Ulf (Prof. Dr.), Universität Lund; Förderung: EU

Capability, ein europäisches Projekt zur Unterstützung der Zusammenarbeit führender Institutionen in der EU und ausgewählten Entwicklungsländern mit dem Ziel, genetisches Wissen in die Gesundheitsversorgung zu integrieren

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nippert, Irmgard (Prof. Dr.), Universität Münster; Förderung: EU

InCRisk, eine systematisch vergleichende Beschreibung der strukturellen Rahmenbedingungen, unter denen in Deutschland, Frankreich, Großbritannien und den Niederlanden prädiktive genetische Testverfahren angeboten werden

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nippert, Irmgard (Prof. Dr.), Universität Münster; Förderung: BMBF

Inzidenz der Duraektasie bei Patienten mit molekulargenetisch gesichertem Marfan-Syndrom und Entwicklung einer neuen Methode der Auswertung von MRT-Aufnahmen bei der Untersuchung auf Duraektasie

■ Projektleitung: Arslan-Kirchner, Mine (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Becker, Hartmut (Prof. Dr. med.), Neuroradiologie; Förderung: MarfanHilfe e. V.

Molekulargenetik der Mukoviszidose und anderer CFTR-Gen assoziierter Erkrankungen

■ Projektleitung: Stuhmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr. med.)

Untersuchungen zur genetischen Disposition von Komplikationen bei Patienten mit Polytrauma

■ Projektleitung: Stuhmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hildebrand, Frank (PD Dr. med.), Unfallchirurgie

Untersuchungen zur genetischen Disposition somatoformer Schmerzstörungen

■ Projektleitung: Stuhmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Karst, Matthias (PD Dr. med), Bernateck, Michael (Dr. med) - Anästhesiologie und Intensivmedizin, Gündel, Harald (Prof. Dr. med.), Psychosomatik

TSPY. TSPY kodiert das testis specific protein, Y-encoded und ist eine bei plazentalen Säugetieren konservierte heterogene, Y-chromosomale Genfamilie, die im Testis und in der Prostata exprimiert wird. Unsere Forschungen am TSPY-Genlocus umfassen: Untersuchungen zur Funktion von TSPY mittels transgener Mausmodelle, Charakterisierung des TSPY-Promotors, Identifizierung von TSPY-Bindungs- und Interaktionspartnern

■ Projektleitung: Schubert, Steffi (Dr. rer.nat), Schmidtke, Jörg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Engel, Wolfgang (Prof. Dr. med.), Universität Göttingen

Mutationsanalyse am NOTCH1 Gen bei Patienten mit familiär oder sporadisch auftretender bikuspidal angelegter Aortenklappe (BAV). Seit dem Jahre 2005 ist bekannt, dass eine bikuspidal angelegte Aortenklappe (BAV) durch Mutationen im NOTCH1 Gen verursacht werden kann. Patienten mit BAV werden auf Mutationen im NOTCH1-Gen untersucht. Ziel dieser Studie ist die Molekulargenetik der BAV und anderer NOTCH1 assoziierter kardiovaskulärer Erkrankungen

■ Projektleitung: Schubert, Steffi (Dr. rer.nat), Schmidtke, Jörg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: von Kodolitsch, Yskert (PD Dr. med.), Universitäres Herzzentrum Hamburg

IRP2. Die Regulation der zellulären Eisenhomöostase wird u. a. durch die posttranskriptionelle Kontrolle des zytosolischen eisensensitiven Proteins IRP2 (Iron Regulatory Protein 2) vermittelt. Im Rahmen dieses Projektes sollen die molekularen Mechanismen und Kontrollen des Eisentransports durch die Blut-Hoden-Schranke und die Bedeutung von IRP2 für die testikuläre Eisenhomöostase mit Hilfe von Irp2 defizienten Mäusen aufgeklärt werden

■ Projektleitung: Schubert, Steffi (Dr. rer.nat); Kooperationspartner: Meyron-Holtz, Esther (Ph.D.), Laboratory for Molecular Nutrition, Faculty of Biotechnology and Food Engineering, Haifa, Israel; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur zur Förderung gemeinsamer niedersächsisch-israelischer Forschungsvorhaben.

Molekulargenetische Untersuchungen am CHD7-Gen bei Patienten mit CHARGE Syndrom

■ Projektleitung: Pabst, Brigitte (Dr. rer. nat.), Schmidtke, Jörg (Prof. Dr. med.)

Originalpublikationen

- Brakensiek K, Frye-Boukhriss H, Mälzer M, Abramowicz M, Bahr MJ, von Beckerath N, Bergmann C, Caselitz M, Holinski-Feder E, Muschke P, Oexle K, Strobl-Wildemann G, Wolff G, El-Harith EA, Stuhmann M. Detection of a significant association between mutations in the ACVRL1 gene and hepatic involvement in German patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Clin.Genet.* 2008;74(2):171-177
- Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, Tullis E, Assael BM, Bombieri C, Brown A, Casals T, Claustres M, Cutting GR, Dequeker E, Dodge J, Doull I, Farrell P, Ferec C, Girodon E, Johannesson M, Kerem B, Knowles M, Munck A, Pignatti PF, Radojkovic D, Rizzotti P, Schwarz M, Stuhmann M, Tzetis M, Zielenski J, Elborn JS. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J.Cyst Fibros* 2008;7(3):179-196
- Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, Cuppens H, des Georges M, Ferec C, Macek M, Pignatti PF, Scheffer H, Schwartz M, Witt M, Schwarz M, Girodon E. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders - updated European recommendations. *Eur.J.Hum. Genet.* 2009;17(1):51-65
- El-Harith EH, Roesl C, Ballmaier M, Germeshausen M, Frye-Boukhriss H, von Neuhoff N, Becker C, Nürnberg G, Nürnberg P, Ahmed MA, Hübener J, Schmidtke J, Welte K, Stuhmann M. Familial thrombocytosis caused by the novel germ-line mutation p.Pro106Leu in the MPL gene. *Br.J.Haematol.* 2009;144(2):185-194
- Faivre L, Collod-Beroud G, Child A, Callewaert B, Loeyes BL, Binquet C, Gautier E, Arbustini E, Mayer K, Arslan-Kirchner M, Stheneur C, Kiotsekoglou A, Comeglio P, Marziliano N, Halliday D, Beroud C, Bonithon-Kopp C, Claustres M, Plauchu H, Robinson PN, Ades L, De Backer J, Coucke P, Francke U, De Paepe A, Boileau C, Jondeau G. Contribution of molecular analyses in diagnosing Marfan syndrome and type I fibrillinopathies: an international study of 1009 probands. *J.Med. Genet.* 2008;45(6):384-390
- Goebel JC, Soergel P, Pruggmayer M, Mühlhaus K, Stuhmann M, Scharf A. Prenatal diagnosis of the Rhesus D fetal blood type on amniotic fluid in daily practice. *Arch.Gynecol.Obstet.* 2008;277(2):155-160
- Klintschar M, Bilkenroth U, Arslan-Kirchner M, Schmidtke J, Stiller D. Marfan syndrome: clinical consequences resulting from a medicolegal autopsy of a case of sudden death due to aortic rupture. *Int.J.Legal Med.* 2009;123(1):55-58
- Schmidtke J. Obituary: Professor Helmut Baitsch (1921-2007). *Hum.Genet.* 2008;123(5):435-436
- Schubert S, Kamino K, Böhm D, Adham I, Engel W, von Wasielewski R, Moharreggh-Khiabani D, Maurceri G, Vaske B, Meinhardt A, Schöner A, Gonzalez-Fassrainer D, Schmidtke J. TSPY Expression Is Variably Altered in Transgenic Mice with Testicular Feminization. *Biol.Reprod.* 2008;79(1):125-133
- Singh KK, Shukla PC, Schmidtke J. Conservation of 5'-upstream region of the FBN1 gene in primates. *Eur.J.Hum.Genet.* 2008;16(7):869-872
- Staboulidou I, Miller K, Göhring G, Hillemanns P, Wüstemann M. Prenatal Diagnosis of an Epignathus Associated with a 49,XXXXY Karyotype - A Case Report. *Fetal.Diagn.Ther.* 2008;24(3):313-317
- Stuhmann M, Brakensiek K, Argyriou L, Boehm I, Hinderhofer K, Bauer I, Rhode BM, Maelzer M, Zuehlke C, Krueger G, Schmidtke J. Testing the

parents to confirm genotypes of CF patients is highly recommended: report of two cases. *Eur. J.Hum.Genet.* 2009;17(4):417-419

Stuhrmann M, Hennies HC, Bukhari IA, Brakensiek K, Nürnberg G, Becker C, Huebener J, Miranda MC, Frye-Boukhriss H, Knothe S, Schmidtke J, El-Harith EH. Dyschromatosis universalis hereditaria: evidence for autosomal recessive inheritance and identification of a new locus on chromosome 12q21-q23. *Clin.Genet.* 2008;73(6):566-572

Wolf A, Millar DS, Caliebe A, Horan M, Newsway V, Kumpf D, Steinmann K, Chee IS, Lee YH, Mutirangura A, Pepe G, Rickards O, Schmidtke J, Schempp W, Chuzhanova N, Kehrer-Sawatzki H, Krawczak M, Cooper DN. A gene conversion hotspot in the human growth hormone (GH1) gene promoter. *Hum.Mutat.* 2009;30(2):239-247

Übersichtsarbeiten

Ayme S, Matthijs G, Soini S, ESHG Working Party on Patenting and Licensing. Patenting and licensing in genetic testing. *Eur.J.Hum.Genet.* 2008;16(4):405-411

Calefato JM, Nippert I, Harris HJ, Kristoffersson U, Schmidtke J, Ten Kate LP, Anionwu E, Benjamin C, Challen K, Plass AM, Harris R, Julian-Reynier C. Assessing educational priorities in genetics for general practitioners and specialists in five countries: factor structure of the Genetic-Educational Priorities (Gen-EP) scale. *Genet.Med.* 2008;10(2):99-106

Javaher P, Kaariainen H, Kristoffersson U, Nippert I, Sequeiros J, Zimmern R, Schmidtke J. EuroGentest: DNA-based testing for heritable disorders in Europe. *Community Genet.* 2008;11(2):75-120

Julian-Reynier C, Nippert I, Calefato JM, Harris H, Kristoffersson U, Schmidtke J, Ten Kate L, Anion-

wu E, Benjamin C, Challen K, Plass AM, Harris R. Genetics in clinical practice: general practitioners' educational priorities in European countries. *Genet.Med.* 2008;10(2):107-113

Rantanen E, Hietala M, Kristoffersson U, Nippert I, Schmidtke J, Sequeiros J, Kaariainen H. What is ideal genetic counselling? A survey of current international guidelines. *Eur.J.Hum.Genet.* 2008;16(4):445-452

Soini S, Ayme S, Matthijs G, Public and Professional Policy Committee and Patenting and Licensing Committee. Patenting and licensing in genetic testing: ethical, legal, and social issues. *Eur.J.Hum.Genet.* 2008;16 Suppl 1:S10-50

Abstracts

2008 wurden 25 Abstracts publiziert.

Wissenschaftspreise

Kastl, Christin: Suche nach dem Erkrankungen für Dyschromatosis universalis hereditaria bei einer konsanguinen Familie aus Saudi Arabien.

Stipendien

Gonzales, Daniela: Deutscher Akademischer Auslandsdienst (DAAD).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Stuhrmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr. med.): Gutachter für Clinical Genetics, Molecular and Cellular Probes, European Journal of Human Genetics, Journal of Cystic Fibrosis.

Schubert, Steffi (Dr. rer.nat): Gutachterin für Asian Journal of Andrology, Oncogene.

Miller, Konstantin (Prof. Dr. rer. nat.): Herausgeber des European Cytogeneticists Association (E.C.A.) Newsletter, Mitglied des International Scientific

Advisory Committee (ISAC) of The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Mitglied des Editorial Board des Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology.

Schmidtke, Jörg (Prof. Dr. med.): Herausgeber von Medizinrecht, Molecular and Cellular Probes, Präsident der 19. Jahrestagung der Gesellschaft für Humangenetik.

Institut für Pathologie

■ Direktor: Prof. Dr. Hans-Heinrich Kreipe

Tel.: 0511 / 532-4500 • E-Mail: kreipe.hans@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/institute/pathologie.html

Forschungsprofil

Die 3 Forschungsschwerpunkte des Instituts für Pathologie der MHH lassen sich einem Bereich Methodenentwicklung und zwei durch Organsysteme und ihre Erkrankungen definierten Bereichen zuordnen. Der Bereich Methodenentwicklung vereint die spezifische Kompetenz der Pathologie hinsichtlich Gewebezugang, Gewebeasservierung und mikroskopischer Analyse mit neuen Verfahren der biomedizinischen Forschung. Hierzu gehören die Kombination von Lasermikrodissektion komplexer Gewebe mit quantitativer PCR, Low-density-Expressionsarrays, mi-RNA-Array, Methylierungsanalysen, Massenspektrometrie von Peptiden und Matrix-CGH; ferner die In-situ Hybridisierung und die Erzeugung von „Tissue-Arrays“. Kooperationen mit anderen Abteilungen der MHH und in Forschungsverbänden basieren vor allem auf diesen innovativen methodischen Ansätzen der Gewebeanalyse (z.B. Forschergruppen Leberzellkarzinom, Lungentransplantation, Protokollbiopsie-Programm im SFB 738). Die beiden weiteren Bereiche sind durch Organsysteme und ihre Erkrankungen vorgegeben, in denen das Institut eine besondere diagnostische Kompetenz mit Untersuchungen zur Pathogenese-forschung und der klinischen Pathologie verknüpft. Hierzu gehören das Knochenmark (Konsiliarpathologie, Referenzinstitution für die Deutsche CML Studie und andere Therapiestudien) und die Mamma (Konsiliarpathologie, Referent zum Mammakarzinom in der Internationalen Akademie für Pathologie, Referenzpathologie im Mammographie-Screening Programm und im Konsortium erblicher Brustkrebs).

Forschungsprojekte

Epigenetische Modifikationen in der molekularen Pathologie humaner Neoplasien

Die Entstehung und Progression maligner Tumoren ist nicht nur durch genetische Defekte im Sinne einer Mutation, Deletion, Translokation o.ä. verursacht, sondern auch durch epigenetische Veränderungen der Chromatin-Struktur (Iacobuzio-Donahue, Ann Rev Pathol 2008). Es mehren sich auch die Hinweise, dass in bestimmten Situationen Tumoren allein durch epigenetische Störungen verursacht werden können (McKenna und Roberts, Cell Cycle 2009). Mit „epigenetisch“ werden dabei Veränderungen der Genexpressionsmuster bezeichnet, die stabil an Tochterzellen weitergegeben werden (und vielleicht auch die nächste Generation), im Rahmen von Zellreifungs- und Regenerationsvorgängen eine gewisse Flexibilität zeigen und nicht mit Änderungen der DNA-Sequenz einher gehen. Aktuell werden in der wissenschaftlichen Literatur vier molekulare Systeme diskutiert, die für epigenetische Phänomene verantwortlich sind (Bird, Genes Dev 2002; Guil und Esteller, Int J Biochem Cell Biol 2009):

1) DNA-Methylierung, 2) Polycomb-Trithorax-Proteinkomplexe, 3) Histon-Modifikationen, 4) nicht-kodierende RNAs.

In den zurückliegenden Jahren haben wir uns vor allem mit Veränderungen der DNA-Methylierung in menschlichen Tumoren beschäftigt, mit den Schwerpunkten Mamma-Karzinom, Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und Lebertumoren (s. z.B. Lehmann et al., *Am J Pathol* 2002 und *J Pathol* 2008; Brakensiek et al., *Clin Chem* 2007; Römermann et al., *Leukemia* 2008; Lehmann et al., *Clin Can Res* 2005 und *Hum Mol Genet* 2007).

Da wir eine der ersten Gruppen waren, die zeigen konnte, dass eine neue Klasse epigenetischer Regulatoren, die sog. „microRNAs“, ebenfalls von aberranter DNA-Methylierung in menschlichen Tumoren betroffen sein können und dies im Mammakarzinom ein sehr häufiges und auch frühes Ereignis ist (Lehmann et al., *J Pathol* 2008), konzentrieren wir uns aktuell auf die aberrante DNA-Methylierung und daraus resultierende Expressionsveränderungen von microRNA-Genen.

Ein Schwerpunkt dieser Arbeiten sind Untersuchungen zur microRNA-Genmethylierung und microRNA-Expression in erbliche Mammakarzinomen im Vergleich zu histologisch sehr ähnlichen aber nicht durch eine Keimbahnmutation verursacht Mammakarzinomen (sog. sporadischen Mammakarzinomen).

Mammakarzinome, die aufgrund einer Keimbahnmutation des BRCA1- oder des BRCA2-Gens auftreten, zeichnen sich durch eine Reihe morphologischer Besonderheiten aus. Auch immunhistochemisch zeigen diese Tumoren ein besonderes Expressionsprofil (Ahrens et al., *Verh Dt Ges Pathol*, 2008). Allerdings sind die morphologischen und immunhistochemischen Charakteristika nicht spezifisch für das erbliche Mammakarzinom sondern auch in einer Gruppe aggressiver, aber nicht auf dem Boden einer Keimbahnmutation auftretender Mammakarzinome zu finden.

Ein Ziel dieses Projektes ist nun, Marker zu identifizieren, die das erbliche Mammakarzinom vom sporadischen mit gleichen morphologischen und immunhistochemischen Merkmalen differenzieren. Zum anderen sollen diese Arbeiten dazu beitragen, ganz grundsätzlich zu erklären, wieso Mutationen des BRCA1- oder des BRCA2-Gens einen so ausgeprägten Organotropismus hinsichtlich der Karzinomentstehung zeigen und welche molekularen Mechanismen der beobachteten aberranten DNA-Methylierung zugrunde liegen.

Ausgangspunkt unserer aktuellen Arbeiten ist die Beobachtung, dass das BRCA1-Protein spezifisch an der Regulation der Expression X-chromosomaler Gene und der Inaktivierung des zweiten X Chromosoms beteiligt ist (Pageau et al., *Nat Rev Cancer* 2007). Deshalb widmet sich ein Teilprojekt der Frage, in wie weit die DNA-Methylierung und die Expression X-chromosomaler microRNA-Gene in familiären Mammakarzinomen spezifisch verändert ist. Dieses Arbeiten sind nur möglich aufgrund der großen Sammlung an Mammakarzinomproben, die im Institut für Pathologie seit 1998 auch kryo-asserviert werden, und aufgrund der großen Zahl an Biopsien von familiären Mammakarzinomproben, die das Institut in seiner Funktion als Referenzpathologie im von der Deutschen Krebshilfe geförderten Verbundprojekt „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ zur histopathologischen Begutachtung und weiteren molekularen Charakterisierung erhält. Dieses Teilprojekt zur X-chromosomalen Methylierung und microRNA-Expression wird sukzessive auf eine genomweite Analyse der microRNA-Expression im familiären Mammakarzinom ausgeweitet. Methodische Grundlage hierfür ist, dass wir die Zuverlässig-

keit von microRNA-Expressionsprofilen auch im Formalin-fixierten und Paraffin-eingebetteten Gewebe (sog. „archivierten“ Gewebeproben) zeigen konnten (Hasemeier et al., BMC Biotechnology 2008).

Die allermeisten Proben von familiären Mammakarzinomen liegen nämlich nur in dieser Form vor. Da diese archivierten Proben auch zur Herstellung von sog. „tissue micro arrays (TMA)“ verwendet wurden (Stichproben aus dutzenden oder hunderten von verschiedenen Blöcken in einem einzigen Block zusammen gefasst), die sehr viele immunhistochemische Färbungen und in situ-Hybridisierungen mit sehr geringem Materialaufwand unter optimal gleichmäßigen Bedingungen ermöglicht, lassen sich Daten von in situ-Untersuchungen, weiterführende molekularbiologische Analysen und die klinischen Daten sehr effizient zusammenführen und miteinander korrelieren.

■ Projektleitung: Lehmann, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.)

Weitere Forschungsprojekte

Referenzpathologie im Konsortium erblicher Brustkrebs

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr. med.), Ahrens, P.; Förderung: Krebshilfe

Referenzpathologie im Kompetenznetzwerk Akute und Chronische Leukämien und im European Leukemia Net

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, EU

Experimentelle Pathologie von Tiermodellen humaner Erkrankungen

■ Projektleitung: Büsche, G. (PD Dr. med.); Förderung: DFG (REBIRTH)

Kontrollbiopsieprogramm nach Leber- und Nierentransplantation Projektleiter: Prof. Dr. H.Kreipe gemeinsam mit Prof. Dr. med. H. Haller und Prof. Dr. M.P. Manns Förderung durch die DFG im Rahmen des SFB 738 (Optimierung konventioneller und innovativer Transplantat) (Zentralprojekt Z2).

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Haller, H. (Prof. Dr. med.), Manns, M. P. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG im Rahmen des SFB 738 (Z2)

Rekrutierung von Fibroblasten bei der Bronchiolitis obliterans in Lungentransplantaten

■ Projektleitung: Länger, F. (Dr. med.), Jonigk, D. (Dr. med.); Förderung: DFG im Rahmen der klin. Forschergruppe Lungentransplantation

Rekrutierung und Aktivierung mesenchymaler Zellen in Nierentransplantaten

■ Projektleitung: Mengel, M. (PD Dr. med.), Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG im Rahmen des SFB 738 (Teilprojekt C5)

Identifizierung Apoptose-relevanter Gene in Megakaryozyten der Chronischen Idiopathischen Myelofibrose

■ Projektleitung: Bock, O. (Prof. Dr. med.), Kreipe H. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (Bo 1954/1-1)

Megakaryozytäre microRNA-Expression in chronisch myeloproliferativen Neoplasien Förderung: HiLF-Programm der MHH (11/07) Projektleiter: Dr. K. Hussein, Prof. O. Bock, Prof. H. Kreipe

■ Projektleitung: Hussein, K. (Dr. med.), Bock, O. (Prof. Dr. med.), Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: HiLF

Aberrante DNA-Methylierungsmuster in Knochenmarkszellen präblastärer Myeloproliferationen

■ Projektleitung: Lehmann, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe (10-1842-Le I)

Aberrante DNA-Methylierung von microRNA-Genen in präneoplastischen Leberzellschädigungen und hepatozellulären Karzinomen Projektleiter: PD Dr. U. Lehmann, Prof. Dr. H. Kreipe Förderung durch die DFG im Rahmen der klin. Forschergruppe „Molekulare Grundlagen und konsekutive Therapieansätze beim hepatozellulären Karzinom“ (KFO-119 / TP1; LE 1291/1-1)

■ Projektleitung: Lehmann, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG im Rahmen der klin. Forschergruppe KFO-119, TP1; LE 1291/1-1

Rolle von Podozyten bei der Entstehung der Transplantglomerulopathie

■ Projektleitung: Becker, J. U. (Dr. med.); Förderung: BMBF im Rahmen des IFB (Projekt 43)

Podozytenersatz durch extrarenale Stammzellen

■ Projektleitung: Becker, J. U. (Dr. med.); Kooperationspartner: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Förderung: BMBF im Rahmen des IFB (Projekt 43)

Zelltypspezifische microRNA-Profile im humanen Brustdrüsengewebe

■ Projektleitung: Bockmeyer, C. (Dr. med.), Lehmann, U. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: HiLF

Verlust von ADAMTS13 in präglomerulären Gefäßästen bei benigner Nephrosklerose

■ Projektleitung: Becker, J. U. (Dr. med.); Kooperationspartner: Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf und Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten der MHH

Zusätzliche prognostische Marker bei C4d-positiver humoraler Abstoßung an ABO-kompatiblen und inkompatiblen Nierentransplantaten

■ Projektleitung: Bröcker, V. (Dr. med.), Becker, J. U. (Dr. med.)

Zytostatika Resistenz und ABCB1/MDR1 Überexpression in lobulären Mammakarzinomzellen

■ Projektleitung: Krech, T. (Dr. med.), Christgen, M. (Dr. med., MD/PhD)

Tumorprogression und Expression von KAI1/CD82 im Mammakarzinom

■ Projektleitung: Christgen M. (Dr. med., MD/PhD), Lehmann, U. (Prof. Dr. rer. nat.)

Genetische und funktionelle Charakterisierung in vitro kultivierter lobulärer Mammakarzinomzellen

■ Projektleitung: Christgen, M. (Dr. med., MD/PhD), Lehmann, U. (Prof. Dr. rer. nat.)

Regulation der X-chromosomalen Genexpression im familiären Mammakarzinom

■ Projektleitung: Lehmann, U. (Prof. Dr. rer. nat.)

Originalpublikationen

Ashton-Chess J, Giral M, Mengel M, Renaudin K, Foucher Y, Gwinner W, Braud C, Dugast E, Quillard T, Thebault P, Chiffolleau E, Braudeau C, Charreau B, Souillou JP, Brouard S. Tribbles-1 as a novel biomarker of chronic antibody-mediated rejection. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2008;19(6):1116-1127

Bleich A, Sundberg JP, Smoczek A, von Wasielewski R, de Buhr MF, Janus LM, Julga G, Ukena SN, Hedrich HJ, Gunzer F. Sensitivity to *Escherichia coli* Nissle 1917 in mice is dependent on environment and genetic background. *Int.J.Exp.Pathol.* 2008;89(1):45-54

Bock O, Höftmann J, Theophile K, Hussein K, Wiese B, Schlue J, Kreipe H. Bone morphogenetic proteins are overexpressed in the bone marrow of primary myelofibrosis and are apparently induced by fibrogenic cytokines. *Am.J.Pathol.* 2008;172(4):951-960

Brandis A, Aronica E, Goebel HH. TPM2 mutation. *Neuromuscul.Disord.* 2008;18(12):1005

Buesche G, Teoman H, Wilczak W, Ganser A, Hecker H, Wilkens L, Göhring G, Schlegelberger B, Bock O, Georgii A, Kreipe H. Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2008;22(2):313-322

Capelle HH, Nakamura M, Lenarz T, Brandis A, Haubitz B, Krauss JK. Cavernous angioma of the geniculate ganglion. *J.Neurosurg.* 2008;109(5):893-896

Christgen M, Bruchhardt H, Ballmaier M, Krech T, Langer F, Kreipe H, Lehmann U. KAI1/CD82 is a novel target of estrogen receptor-mediated gene repression and downregulated in primary human breast cancer. *Int.J.Cancer* 2008;123(10):2239-2246

Ciesek S, Helfritz FA, Lehmann U, Becker T, Strassburg CP, Neipp M, Ciner A, Fytli P, Tillmann HL, Manns MP, Wedemeyer H. Persistence of occult hepatitis B after removal of the hepatitis B virus-infected liver. *J.Infect.Dis.* 2008;197(3):355-360

Clajus C, Becker JU, Stichtenoth DO, Wortmann J, Schwarz A, Kielstein JT. Acute kidney injury due to deferoxamine in a renal transplant patient. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2008;23(3):1061-1064

de Groot K, Kuklik K, Bröcker V, Schwarz A, Gwinner W, Kreipe H, Haller H, Fliser D, Mengel M. Toll-Like Receptor 2 and Renal Allograft Function. *Am.J.Nephrol.* 2008;28(4):583-588

Diensthuber M, Götz F, Länger F, Lenarz T, Lenarz M. Extra- and intracranial dumbbell-shaped he-

- mangiopericytoma. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 2008;265(4):481-484
- Fegbeutel C, Strüber M, Becker JU, Länger F, Dickgreber N, Haverich A, Fischer S. Recurrent sarcoma originating from the pulmonary artery 6 years after extensive thoracic resection. *J.Thorac.Cardiovasc. Surg.* 2008;136(4):1093-1095
- Forstmeyer D, Henke-Gendo C, Bröcker V, Wildner O, Heim A. Quantitative temporal and spatial distribution of adenovirus type 2 correlates with disease manifestations and organ failure during disseminated infection. *J.Med.Virol.* 2008;80(2):294-297
- Ghodsizad A, Niehaus M, Kögler G, Martin U, Wernet P, Bara C, Khaladj N, Loos A, Makoui M, Thiele J, Mengel M, Karck M, Klein HM, Haverich A, Ruhparwar A. Transplanted human cord blood derived unrestricted somatic stem cells improve left-ventricular function and prevent left-ventricular dilation and scar formation after acute myocardial infarction. *Heart* 2009;95(1):27-35
- Gibson IW, Gwinner W, Bröcker V, Sis B, Riopel J, Roberts IS, Scheffner I, Jhangri GS, Mengel M. Peritubular capillaritis in renal allografts: prevalence, scoring system, reproducibility and clinicopathological correlates. *Am.J.Transplant.* 2008;8(4):819-825
- Gueler F, Rong S, Gwinner W, Mengel M, Bröcker V, Schön S, Greten TF, Hawlisch H, Polakowski T, Schnatbaum K, Menne J, Haller H, Shushakova N. Complement 5a Receptor Inhibition Improves Renal Allograft Survival. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2008;19(12):2302-2312
- Gwinner W, Hinzmann K, Erdbruegger U, Scheffner I, Bröcker V, Vaske B, Kreipe H, Haller H, Schwarz A, Mengel M. Acute Tubular Injury in Protocol Biopsies of Renal Grafts: Prevalence, Associated Factors and Effect on Long-Term Function. *Am.J.Transplant.* 2008;8(8):1684-1693
- Haile LA, von Wasielewski R, Gamrekashvili J, Krüger C, Bachmann O, Westendorf AM, Buer J, Liblau R, Manns MP, Korangy F, Greten TF. Myeloid-derived suppressor cells in inflammatory bowel disease: a new immunoregulatory pathway. *Gastroenterology* 2008;135(3):871-81, 881.e1-5
- Hasemeier B, Christgen M, Kreipe HH, Lehmann U. Reliable microRNA profiling in routinely processed formalin-fixed paraffin-embedded breast cancer specimens using fluorescence labelled bead technology. *BMC Biotechnol.* 2008;8(1):90
- Hertz S, Rothamel T, Skawran B, Giere C, Steinemann D, Flemming P, Becker T, Flik J, Wiese B, Soudah B, Kreipe H, Schlegelberger B, Wilkens L. Losses of chromosome arms 4q, 8p, 13q and gain of 8q are correlated with increasing chromosomal instability in hepatocellular carcinoma. *Pathobiology* 2008;75(5):312-322
- Hillemanns P, Wang X, Hertel H, Andikyan V, Hillemanns M, Stepp H, Soergel P. Pharmacokinetics and selectivity of porphyrin synthesis after topical application of hexaminolevulinate in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Am.J.Obstet. Gynecol.* 2008;198(3):300.e1-300.e7
- Hussein K, Bock O, Theophile K, Seegers A, Arps H, Basten O, Grips KH, Franz-Werner J, Busche G, Kreipe H. Chronic myeloproliferative diseases with concurrent BCR-ABL junction and JAK2V617F mutation. *Leukemia* 2008;22(5):1059-1062
- Iannitto E, Ferreri AJ, Minardi V, Tripodo C, Kreipe HH. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Crit. Rev.Oncol.Hematol.* 2008;68(3):264-271

- Koch M, Bröcker V, Heratizadeh A, Doege C, Strehlau J, Mengel M, Nashan B. Induction of chronic renal allograft injury by injection of a monoclonal antibody against a donor MHC Ib molecule in a nude rat model. *Transpl.Immunol.* 2008;19(3-4):187-191
- Kümpers P, David S, Haubitz M, Hellpap J, Horn R, Bröcker V, Schiffer M, Haller H, Witte T. The Tie2 receptor antagonist Angiopoietin-2 facilitates vascular inflammation in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann.Rheum.Dis.* 2008; DOI: 10.1136/ard.2008.094664
- Lamle J, Marhenke S, Borlak J, von Wasielewski R, Eriksson CJ, Geffers R, Manns MP, Yamamoto M, Vogel A. Nuclear factor-eythroid 2-related factor 2 prevents alcohol-induced fulminant liver injury. *Gastroenterology* 2008;134(4):1159-1168
- Lehmann U. Re: Rahner et al. Coexisting somatic promoter hypermethylation and pathogenic MLH1 germline mutation in Lynch syndrome. *J Pathol* 2008; 214: 10-16. *J.Pathol.* 2008;215(1):97
- Lehmann U, Dobbstein C, Fenner M, Römermann D, Hasemeier B, Metzigg K, Steinemann D, Büsche G, Krauter J, Ganser A, Kreipe H. Complete cytogenetic remission after decitabine treatment in a patient with secondary AML harbouring high p15 (INK4b) gene methylation and high global DNA methylation. *Ann.Hematol.* 2009;88(3):275-277
- Lehmann U, Hasemeier B, Christgen M, Müller M, Römermann D, Länger F, Kreipe H. Epigenetic inactivation of microRNA gene hsa-mir-9-1 in human breast cancer. *J.Pathol.* 2008;214(1):17-24
- Lenze F, Birkfellner T, Lenz P, Hussein K, Länger F, Kreipe H, Domschke W. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in adults. *Cancer* 2008; 112(10):2274-2282
- Luetjens G, Mirzayan MJ, Brandis A, Krauss JK. Exophytic giant cell glioblastoma of the medulla oblongata. *J.Neurosurg.* 2009;110(3):589-593
- Mengel M, Bock O, Priess M, Haller H, Kreipe H, Gwinner W. Expression of pro- and antifibrotic genes in protocol biopsies from renal allografts with interstitial fibrosis and tubular atrophy. *Clin. Nephrol.* 2008;69(6):408-416
- Metzelder M, Kuebler J, Shimotakahara A, Vieten G, von Wasielewski R, Ure BM. CO(2) pneumoperitoneum increases systemic but not local tumor spread after intraperitoneal murine neuroblastoma spillage in mice. *Surg.Endosc.* 2008; 22(12):2648-2653
- Montibeller GR, Nakamura M, Brandis A, Krauss JK. Capillary hemangioma of the Meckel cave in an adolescent. Case illustration. *J.Neurosurg. Pediatrics* 2008;1(2):170
- Nickel N, Kempf T, Tapken H, Tongers J, Laenger F, Lehmann U, Golpon H, Olsson K, Wilkins MR, Gibbs JS, Hoepfer MM, Wollert KC. Growth Differentiation Factor-15 in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 2008;178(5):534-541
- Petersen C, Harder D, Melter M, Becker T, Wasielewski RV, Leonhardt J, Ure BM. Postoperative high-dose steroids do not improve mid-term survival with native liver in biliary atresia. *Am.J.Gastroenterol.* 2008;103(3):712-719
- Ramackers W, Friedrich L, Tiede A, Bergmann S, Schuettler W, Schuerholz T, Mengel M, Goudeva L, Ganser A, Klempnauer J, Piepenbrock S, Winkler M. Effects of pharmacological intervention on coagulopathy and organ function in xenoperfused kidneys. *Xenotransplantation* 2008;15(1):46-55
- Satzger I, Schaefer T, Kuettler U, Broecker V, Voelker B, Ostertag H, Kapp A, Gutzmer R. Ana-

- lysis of c-KIT expression and KIT gene mutation in human mucosal melanomas. *Br.J.Cancer* 2008;99(12):2065-2069
- Schreiber O, Steinwede K, Ding N, Srivastava M, Maus R, Länger F, Prokein J, Ehlers S, Welte T, Gunn MD, Maus UA. Mice That Overexpress CC Chemokine Ligand 2 in Their Lungs Show Increased Protective Immunity to Infection with *Mycobacterium bovis* Bacille Calmette-Guerin. *J.Infect.Dis.* 2008;198(7):1044-1054
- Schubert S, Kamino K, Böhm D, Adham I, Engel W, von Wasielewski R, Moharreggh-Khiabani D, Mauceri G, Vaske B, Meinhardt A, Schöner A, Gonzalez-Fassrainer D, Schmidtke J. TSPY Expression Is Variably Altered in Transgenic Mice with Testicular Feminization. *Biol.Reprod.* 2008;79(1):125-133
- Schumacher V, Gueler B, Looijenga LH, Becker JU, Amann K, Engers R, Dotsch J, Stoop H, Schulz W, Royer-Pokora B. Characteristics of testicular dysgenesis syndrome and decreased expression of SRY and SOX9 in Frasier syndrome. *Mol.Reprod. Dev.* 2008;75(9):1484-1494
- Skawran B, Steinemann D, Becker T, Buurman R, Flik J, Wiese B, Flemming P, Kreipe H, Schlegelberger B, Wilkens L. Loss of 13q is associated with genes involved in cell cycle and proliferation in dedifferentiated hepatocellular carcinoma. *Mod. Pathol.* 2008;21(12):1479-1489
- Skawran B, Steinemann D, Weigmann A, Flemming P, Becker T, Flik J, Kreipe H, Schlegelberger B, Wilkens L. Gene expression profiling in hepatocellular carcinoma: upregulation of genes in amplified chromosome regions. *Mod.Pathol.* 2008;21(5):505-516
- Srivastava M, Steinwede K, Kiviranta R, Morko J, Hoymann HG, Länger F, Buhling F, Welte T, Maus UA. Overexpression of cathepsin K in mice decreases collagen deposition and lung resistance in response to bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Respir.Res.* 2008;9:54
- Strassburg CP, Lehner F, Kreipe HH. Clinical Challenges and Images in GI. *Gastroenterology* 2009;136(2):406, 732
- Stühmer C, Essig H, Feist H, Bormann KH, Gellrich NC, Rücker M. Die nekrotisierende Sialometaplasie: Diagnostik einer seltenen Entität. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2008;118(7):635-637
- Teschner M, Kramer S, Donnerstag F, Länger F, Lenarz T, Schwab B. Tuberkulose Otitis media: eine seltene Differenzialdiagnose in Deutschland. *Laryngorhinootologie.* 2008;87(7):503-506
- Theophile K, Buesche G, Kreipe H, Bock O. The expression levels of telomerase catalytic subunit hTERT and oncogenic MYC in essential thrombocythemia are affected by the molecular subtype. *Ann.Hematol.* 2008;87(4):263-268
- Theophile K, Hussein K, Kreipe H, Bock O. Expression profiling of apoptosis-related genes in megakaryocytes: BNIP3 is downregulated in primary myelofibrosis. *Exp.Hematol.* 2008;36(12):1728-1738
- Theophile K, Jonigk D, Kreipe H, Bock O. Amplification of mRNA from laser-microdissected single or clustered cells in formalin-fixed and paraffin-embedded tissues for application in quantitative real-time PCR. *Diagn.Mol.Pathol.* 2008;17(2):101-106
- von Falck C, Rodt T, Rosenthal H, Länger F, Goelsing T, Knapp WH, Galanski M. (68)Ga-DOTANOC PET/CT for the detection of a mesenchymal tumor causing oncogenic osteomalacia. *Eur.J.Nucl.Med. Mol.Imaging* 2008;35(5):1034

von Falck C, Rosenthal H, Laenger F, Lotz J, Knapp WH, Galanski M. Avid uptake of [(18)F]-FDG in fibrous dysplasia can mimic skeletal involvement in Hodgkin's disease. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging* 2008;35(1):223

Warnecke G, Hutchinson JA, Riquelme P, Kruse B, Thissen S, Avsar M, Zehle G, Steinkamp T, Peters C, Baumann R, Gövert F, Ungefroren H, Länger F, Simon AR, Karstens JH, Kaever V, Haverich A, Fändrich F, Strüber M. Postoperative intravenous infusion of donor-derived transplant acceptance-inducing cells as an adjunct immunosuppressive therapy in a porcine pulmonary allograft model. *Transpl.Int.* 2009;22(3):332-341

Wasielewski R, Hasselmann S, Rüschoff J, Fisseler-Eckhoff A, Kreipe H. Proficiency testing of immunohistochemical biomarker assays in breast cancer. *Virchows Arch.* 2008;453(6):537-543

Willenborg KM, Götz F, Klein R, Lenarz T, Stöver T. Tuberkulose in der Glandula parotidea bei HIV-Infektion. *Laryngorhinootologie.* 2008;87(6):420-422

Übersichtsarbeiten

Dietel M, Tannapfel A, Baretton G, Kreipe H, Kloor M, Gabbert H, Kirchner T. Molekularpathologische KRAS-Mutationsanalyse : Voraussetzung für die zielgerichtete Antikörpertherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms. *Chirurg* 2008;79(6):576-579

Kreipe HH, Höfler H, Lebeau A, Pickartz H, Schmidt D. Results of reference pathology in mammography screening. *Pathologie* 2008;29 Suppl 2:178-180

Krusche CA, von Wasielewski R, Ruschoff J, Fisseler-Eckhoff A, Kreipe HH. Ringversuche zum Nachweis von therapeutischen Zielmolekülen beim Mammakarzinom in Deutschland. *Pathologie* 2008;29(4):315-320

Abstracts

2008 wurden 12 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Büsche, G. (PD): Knochenmarkfibrose bei CML und MDS.

Flemming, P. (PD): Untersuchungen zur molekularen Pathologie benigner und maligner Lebererkrankungen.

Promotionen

Neuse, J. F.: Quantitative Genexpressionsanalyse der Kollagentypen -1 und -3 sowie der Matrix-Metalloproteinasen -13 und -14 in Knochenmarkzellen definierter Stadien der chronischen idiopathischen Myelofibrose.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bock, O. (Prof. Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *American Journal of Pathology*, *Haematologica*, *Leukemia*, *Cancer letters*.

Christgen, M. (Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Clinical and Experimental Cancer Research*.

Hussein, K. (Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Journal of Cellular and Molecular Medicine*.

Lehmann-Mühlenhoff, U. (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Cancer Research*, *Neoplasia*, *Am J Resp Crit Care Med*, *Leukemia Research*, *BMC Cancer*, *BMC Biotechnology*, *Epigenetics & Chromatin*, *Clinical Chemistry*, *J Exp & Clin Cancer Res*, *Leukemia*, *J Cystic Fibrosis*, *Acta Biochim Biophys Sinica* Gutachter für Drittmittelgeber: *Deutsche Krebshilfe*.

Kreipe, H. H. (Prof. Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Cancer Research*, *Nature Clinical*

Practice Nephrology, British Journal of Cancer, Journal of Clinical Pathology, Clinical Cancer Research, Journal of Pathology, Pathology - Research and Practice, International Journal of Cancer, Annals of Hematology, Cells Tissues Organs, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, Virchows Archive, BioTechniques, Pathobiology Gutachter für Drittmittelgeber: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Krebshilfe, Sander-Stiftung, National Health Service (NHS/UK.).

Institut für Rechtsmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Hans-Dieter Tröger

Tel.: 0521 / 532-4570 • E-Mail: rechtsmedizin@mh-hannover.de • www99.mh-hannover.de/institute/rechtsmed

Forschungsprofil

Der Bereich Forensische Toxikologie befaßt sich unter anderem mit der Etablierung und Entwicklung neuer Analysenverfahren für toxikologisch relevante Substanzen sowie mit der Überprüfung bzw. Erweiterung erprobter Methoden der „general-unknown“-Analytik hinsichtlich ihrer Eignung für die Erfassung von neu auf dem Arzneimittelmarkt kommenden Wirkstoffen bzw. deren Metabolite aber auch von sog. neuen Designerdrogen, wie sie aktuell die Inhaltsstoffe der Spice-Räuchermischungen darstellen. Diese beinhaltet sowohl die Präanalytik als auch die Optimierung der Extraktionsverfahren.

Ein Schwerpunkt ist die Kopplung Flüssigchromatographie- Tandemmassenspektrometrie, die es ermöglicht hochsensitive Multimethoden („target-compound“-Analysen) auf bestimmte Substanzklassen, zum Teil bei stark vereinfachter Probenvorbereitung aufzubauen. Darüber hinaus soll durch die systematische kasuistische Aufarbeitung von Vergiftungs- bzw. Missbrauchsfällen die für die Bewertung ähnlicher Fälle die verfügbare Datenbasis, zu der insbesondere auch Organkonzentrationen gehören, verbessert und ausgebaut werden.

Klinische Rechtsmedizin mit dem Schwerpunkt Gewalt gegen Kinder:

Zur Verbesserung des effizienten Kinderschutzes in Niedersachsen sollen in Zusammenarbeit mit den Kinderkliniken regionale Koordinierungszentren mit übergeordneter Netzwerkstruktur und begleitender wissenschaftlicher Forschung aufgebaut werden. Darüber hinaus erfolgt eine wissenschaftlich evaluierte Präventionskampagne zum Schütteltrauma. Zur Erhöhung der Diagnosesicherheit werden Kindesmisshandlungen spezifisch analysiert.

In Zusammenarbeit mit der Abteilung Funktionelle und Angewandte Anatomie werden systematische Untersuchungen zu Mechanismen der Immunabwehr beim Menschen unter besonderer Berücksichtigung für die Bedeutung des plötzlichen Kindstodes durchgeführt.

Ein Schwerpunkt der histologische Untersuchungen der Abteilung bilden Altersbestimmungen von Verletzungen und Myokardinfarkten. Die diesbezügliche wissenschaftliche Forschung unserer Abteilung beschäftigt sich mit ergänzenden Aussagemöglichkeiten durch Einsatz von immunhistochemischen Methoden oder Apoptosemarkern. Zusätzlich werden Hypoxie-bedingte Veränderungen am Gehirn immunhistochemisch ausgewertet. In Zusammenarbeit mit dem anatomischen Institut der MHH werden außerdem postmortale Sepsismarker analysiert.

Der Bereich DNA-Analyse hat die stete Verbesserung der methodischen und biostatistischen Sicherheit gängiger und neuer DNA-Polymorphismen in der forensischen spurenkundlichen und abstammungskundlichen Anwendung als übergeordnetes Forschungsziel.

Im Rahmen klinisch-forensischer Untersuchungen werden zusammen mit der Unfall-chirurgischen

Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) Untersuchungen verschiedener Knochendübelssysteme für Sehnentransplantate der Semitendinosus- bzw. Gracilissehnen für die Rekonstruktion von Kreuzbändern sowie ferner biomechanische Testungen verschiedener Rekonstruktionstechniken des posterolateralen Bandapparates des Kniegelenkes durchgeführt. In Zusammenarbeit mit der Anästhesie der MHH werden, neben Praktikabilitätsuntersuchungen verschiedener Punktionstracheotomiebestecke, verschiedene Kombinationsbeatmungsschlauchsysteme sowie Behandlungsfehler bei erschwerter Zugänglichkeit der oberen Atemwege bei Todesfällen mit schwieriger Intubation untersucht. In Kooperation mit der Anästhesie und der Kardiologie der MHH werden elektrophysiologische Untersuchungen in Verbindung mit Alkohol bzw. Medikamenten und Drogen am humanen kardialen Natriumkanal sowie durchflußzytometrische Untersuchungen am neutrophilen Granulozyten in Bezug auf den Respiratory burst unternommen. Mit der Abteilung für Abdominal- und Transplantationschirurgie der MHH werden agitierte Patienten beim Weaning unter dem Einsatz von Tetrahydrocannabinol (THC) untersucht. Fernerhin soll eruiert werden, ob die Gabe von THC im Anschluß an Organtransplantationen einen Einfluß auf den Cyclosporin-A-Spiegel hat.

Forschungsprojekte

Target-Compound-Analyse mittels Tandem-Massenspektrometrie (ESI-LC-MS-MS) zur Bestimmung von Medikamentenwirkstoffen und Drogen in der forensischen Toxikologie

Mit der Tandem-Massenspektrometrie steht am Institut für Rechtsmedizin seit 2005 eine leistungsfähige Technik zu Verfügung, die in jüngster Zeit im Bereich der pharmakologisch-toxikologischen Analytik eine immer größere Bedeutung erlangt. Die Anfänge der LC-MS-Kopplungen liegen bereits in den 70er Jahren, doch erst in den 90er Jahren kamen routinefähige Instrumente in Sicht. Wegweisend waren diesbezüglich die Arbeiten des US-amerikanischen Chemiker John B. Fenn zur „weichen“ Elektrospray-Ionisation (ESI) von großen Biomolekülen (Nobelpreis für Chemie 2002). Einhergehend mit der Entwicklung von Benchtop-Geräten und fallenden Anschaffungskosten ist seitdem eine rasante Verbreitung dieser Technik über die Bioanalytik hinaus in die pharmazeutische Analytik, die Umweltanalytik und z.B. auch in den Bereiche der forensischen Toxikologie zu registrieren.

Nach einer flüssigchromatographischen Trennung der Zielsubstanzen werden diese in einer Elektrospray-Quelle ionisiert. Diese Form der Ionisierung ist insbesondere für polare, leicht ionisierbare Analyten geeignet, so dass z.B. die große Gruppe basischer toxikologisch/pharmakologisch relevanter Wirkstoffe in der Regel mit ESI sehr gut erfaßt werden können.

Die eigentliche massenspektrometrische Messung erfolgt an einem Triple-Quadrupol (SCIEX API 2000). Als Massenfilter dienen zwei Quadrupole mit einer dazwischenliegenden stickstoffgefüllten Kollisionszelle zur Fragmentierung. Mit dieser Anordnung sind verschiedene kombinierte Scan-Modi realisierbar, wobei für die Quantifizierung von Targetverbindungen der MRM-Modus (Multiple Reaction Monitoring) genutzt wird.

Abbildung 1 zeigt die Grundlagen des Verfahrens am Beispiel des Neuroleptikums Melperon (4-Fluor-4-(4-methylpiperidino)butyrophenon). Die Substanz bildet unter Elektrospraybedingungen

positiv geladene Pseudomoleküle der Masse 264, die zu Tochterionen der Massen 165, 123 und 100 fragmentiert werden. Für die Analyse werden zwei relevante Massenübergänge im MRM-Modus ausgewählt, um eine quantitative und forensisch verwertbare qualitative Bestimmung durchzuführen.

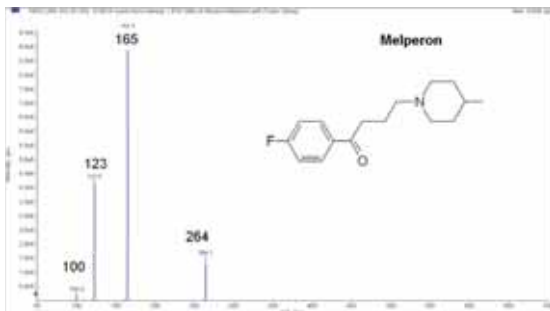


Abb. 1: ESI Produktionenspektrum des Neuroleptikums Melperon

Neuroleptika	Antidepressiva	Analgetika	Benzodiazepine	
Haloperidol	Trimipramin	Fentanyl	Diazepam	Triazolam
Levomepromazin	Doxepin	Norfentanyl	Nordiazepam	Medazepam
Promethazin	Amitriptylin	Sufentanyl	Oxazepam	Prazepam
Clozapin	Clomipramin	Alfentanil	Flunitrazepam	Chlordiazepoxid
Benperidol	Desipramin	Piritramid	7-Aminoflunitrazepam	Clobazam
Olanzapin	Imipramin	Tilidin	Desmethyflunitrazepam	Clothiazepam
Risperidon	Maprotilin	Morphin	Bromazepam	Zaleplon
Flupentixol	Nortriptylin	Codein	Temazepam	Zopiclon
Clorprothixen	Mirtazapin	Dihydrocodein	Lorazepam	Zolpidem
Melperon	Paroxetin	Methadon	Alprazolam	
Quetiapin	Venlafaxin	EDDP	Midazolam	
Zuclopentixol	Sertralin	Buprenorphin	Brotizolam	
Perazin	Opipramol	Norbuprenorphin	Ketazolam	
Amisulprid	Citalopram		Flurazepam	
Pipamperon	Fluoxetin		Desallyflurazepam	
Fluphenazin	Trazodon		Nitrazepam	
Zotepin	Mianserin		Clonazepam	
Promazin	Dosulepin		Lormetazepam	
Chlorpromazin	Fluvoxamin		Tetrazeepam	
Thioridazin	Tranylcypromin			
Fluspirilen				
Sulpirid				

Abb. 2: Liste der derzeit erfaßbaren Neuroleptika, Antidepressiva, Analgetika und Benzodiazepine.

Die Bedeutung des Verfahrens ist u.a. in der Möglichkeit zu sehen, Substanzen in Körperflüssigkeiten und Gewebeproben auch in niedrigen Konzentrationen bis in den Spurenbereich zu bestimmen; typische Nachweisgrenzen liegen dabei unter 1 ng/ml. Aufgrund der hohen Flexibilität ist eine schnelle Erweiterung der Methoden zur Integration neuer Wirkstoffe jederzeit möglich. Das Verfahren kann darüber hinaus für problematische Matrizes (z.B. postmortal gewonnene Proben, autolytisches Material, Haarproben) eingesetzt werden, in denen herkömmliche Analysenverfahren zumeist versagen.

Im Rahmen des Forschungsvorhaben wurde die Technik, soweit verfügbar unter Verwendung deuterierter interner Standards, u.a. für die Bestimmung von Neuroleptika, Antidepressiva, Analgetika und Benzodiazepine (einschließlich benzodiazepinartige Schlafmittel) etabliert. Mit dem derzeitigen Verfahren können die in der Tabelle genannten Substanzen bei einer einheitlichen einfachen Probenvor-

bereitung (Flüssigextraktion) im Prinzip simultan erfaßt werden, ggf. in Form von Mehrfachinjektionen mit grup-penspezifischen Methoden (siehe Abb.2).

Die Bestimmung von Fentanylen (siehe Abbildung 3), insbesondere nach transdermaler Applikation, ist in diesem Zusammenhang vergleichsweise häufig Gegenstand forensisch toxikologischer Frage-

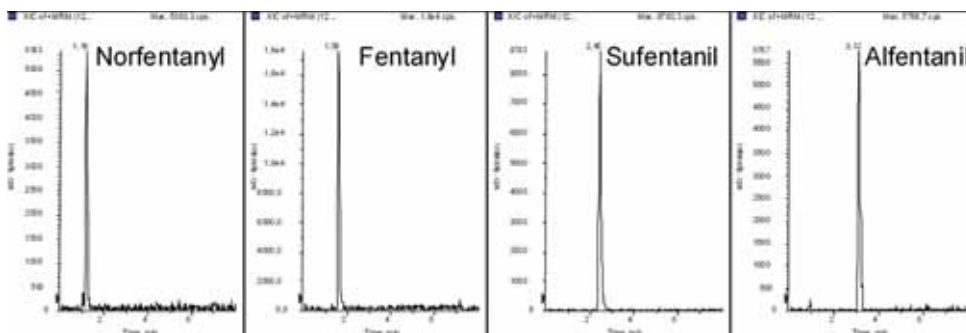


Abb. 3: dotierte Serumprobe mit Fentanylen (c = 1 ng/ml)

stellungen. Diesbezüglich wurde das Verfahren eingesetzt, um Vergleichswerte für die Beurteilung und forensische Bewertung entsprechender Fällen zu erheben.

Derzeit wird untersucht, wieweit eine weitere Vereinfachung der Probenvorbereitung z.B. durch automatisierte Fällungs- und Festphasenverfahren oder einfache Verdünnung des Probenmaterials realisiert werden kann, wobei auch neue massenspektrometrische Verfahren (lineare Iontrap, QTrap) Anwendung finden. Perspektivisch soll die derzeit insbesondere in der Drogenanalytik übliche Praxis forensisch toxikologischer Untersuchungen, bei der ein immunchemisches Screening zusammen mit nachfolgenden quantitativen Absicherungsanalysen durchgeführt werden, mittels leistungsfähiger LC-MS-Methoden vereinfacht und bezüglich der Leistungsfähigkeit durch Integration relevanter Medikamentengruppen erheblich gesteigert werden.

■ Projektleitung: Teske, Jörg (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.), Weller, Jens Peter (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.)

Weitere Forschungsprojekte

Untersuchung endotrachealer Medikamentenapplikation an zwei Kombinationsbeatmungsschläuchen (Kombitubus® und Easytube®)

■ Projektleitung: Breitmeier, Dirk (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Panning, Bernhard (Prof. Dr. med.), Anästhesie

Untersuchungen zur Praktikabilität von Punktionstracheotomiesystemen

■ Projektleitung: Breitmeier, Dirk (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Panning, Bernhard (Prof. Dr. med.), Anästhesie, Knitsch, Wolfgang (Dr. med.), Visceral- und Transplantationschirurgie

Untersuchungen von ärztlichen Behandlungsfehlern bei erschwerter Zugänglichkeit der oberen Atemwege im Zusammenhang mit Todesfällen bei schwieriger Intubation in Folge von Problemen im Bereich der oberen Luftwege

■ Projektleitung: Breitmeier, Dirk (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Panning, Bernhard (Prof. Dr. med.), Anästhesie

Weiterführende Untersuchungen arrhythmogener ethanolinduzierter Effekte am humanen kardialen Natriumkanal sowie der Wirkung von Medikamenten und Drogen auch in Kombination am Natriumkanal

■ Projektleitung: Breitmeier, Dirk (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Klein, Gunnar (PD Dr. med.), Kardiologie, Panning, Bernhard (Prof. Dr. med.), Anästhesie

Weiterführende Untersuchung des Einflusses von Ethanol auf die Funktion von neutrophilen Granulozyten (PMN) gemessen an der Aktivität des „respiratory burst“ bei chronischen Alkoholikern im Vergleich zu gesunden Probanden und Patienten mit einem hepa

■ Projektleitung: Breitmeier, Dirk (PD Dr. med.), Becker, Nina (Dr. med.); Kooperationspartner: Jüttner, Björn (Dr. med.), Scheinichen, Dirk (PD Dr. med.), Anästhesie

Alkoholkonzentrationsbestimmungen sowie histologische Untersuchungen nach dem Schneiden von Knochen am Tier („Schwein“) mittels eines Wasserstrahles unter Zusatz von Abrasivpartikeln

■ Projektleitung: Breitmeier, Dirk (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Krömer, Stefan (Dr. med.), Anästhesie; Förderung: HILF

Entwicklung und Testung eines Knochendübelnsystems für die Semitendinosus-/Gracilissehne zur Rekonstruktion von Kreuzbändern

■ Projektleitung: Breitmeier, Dirk (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Jagodzinski, Michael (PD Dr. med.), Unfallchirurgie

Biomechanische Testung verschiedener Rekonstruktionstechniken unter Verwendung der Semitendinosus- und der Gracilissehne zum Ersatz bzw. zur Behandlung des posterolateralen Bandapparates des Knies

■ Projektleitung: Breitmeier, Dirk (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Jagodzinski, Michael (PD Dr. med.), Unfallchirurgie

Untersuchungen des humanen hepatischen Leptinsystems bei adipösen Individuen mit peripherer und zentraler Leptin-Resistenz

■ Projektleitung: Breitmeier, Dirk (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Nave Heike (Prof. Dr. med.), Gerding, Thomas, Funktionelle und Angewandte Anatomie

Untersuchungen ausgewählter Marker im Blut, im Speziellen GDF-15, hinsichtlich ihrer Eignung zur Spezifizierung kardial führender Todesursachen an der Leiche – Ist GDF-15 unter forensischen Bedingungen ein geeigneter ggf. spezifischer Parameter zur

■ Projektleitung: Breitmeier, Dirk (PD Dr. med.), Fieguth, Armin (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Wollert, Kai Christoph (Prof. Dr. med.), Kardiologie

Aneurysma dissecans – Ein unterschätztes und häufig nicht erkanntes Krankheitsbild

■ Projektleitung: Jänisch, Stefanie (Dr. med.), Günther, Detlef (Dr. med.)

Postmortale Anwendbarkeit von Sepsismarkern

■ Projektleitung: Jänisch, Stefanie (Dr. med.), Debertain, Anette Solveig (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Tschernig, Thomas (Prof. Dr. med.), Anatomie

Analyse der Sexualdelikte aus dem Untersuchungsgut des Institutes für Rechtsmedizin der MHH

■ Projektleitung: Jänisch, Stefanie (Dr. med.), Debertain, Anette Solveig (PD Dr. med.)

Analyse von Kindesmisshandlungen aus dem Untersuchungsgut des Institutes für Rechtsmedizin der MHH

■ Projektleitung: Jänisch, Stefanie (Dr. med.), Debertain, Anette Solveig (PD Dr. med.)

Akute Hypoxie-induzierte Veränderungen in Kleinhirn und Hippokampus – Eine immun-histochemische Untersuchung

■ Projektleitung: Jänisch, Stefanie (Dr. med.), Fieguth, Armin (PD Dr. med.)

Untersuchungen von Sterbefällen im Rahmen besonderer körperlicher (auch sportlicher) Betätigung und Anstrengung

■ Projektleitung: Günther, Detlef (Dr. med.)

Analyse tödlich endender Verkehrsunfälle

■ Projektleitung: Günther, Detlef (Dr. med.), Schroeder, Günter (Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Ing.)

Retrospektive Untersuchung von Sterbefällen nach bestehendem Anfangsverdacht iatrogener Behandlungsfehler hinsichtlich des Ausgangs staatsanwaltschaftlich geführter Ermittlungsverfahren

■ Projektleitung: Günther, Detlef (Dr. med.)

Retrospektive Analyse für Versicherungen durchgeführter Obduktionen und Ergänzungsgutachten hinsichtlich ihrer Bedeutung für deren Entscheidungen

■ Projektleitung: Günther, Detlef (Dr. med.)

Retrospektive Analyse von Todesfällen im Zusammenhang mit der Aufnahme toxikologisch relevanter Körperfremdstoffe

■ Projektleitung: Günther, Detlef (Dr. med.), Weller, Jens-Peter (Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.)

Retrospektive Analyse im Privatauftrag durchgeführter Obduktionen

■ Projektleitung: Günther, Detlef (Dr. med.)

Retrospektive Analyse von Kindstötungen im Obduktionsgut der MHH (medizinische und juristische Aspekte)

■ Projektleitung: Günther, Detlef (Dr. med.)

Retrospektive Analyse von suspekten Todesfällen hinsichtlich der Bedeutung durchgeführter Todeszeitbestimmungen

■ Projektleitung: Jänisch, Stefanie (Dr. med.), Günther, Detlef (Dr. med.)

Planung, Durchführung und wissenschaftliche Evaluation einer Aufklärungskampagne zum Shaken Baby Syndrome.

■ Projektleitung: Debertin, Anette S (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Bartels, Dorothee B (Dr. rer. biol. hum.); Epidemiologie, Brinkhaus, Maria-Jantje, Perinatale Infektionsepidemiologie, Dammann, Christiane E. (Prof. Dr. med.), Pädiatrische Pneumologie, Wilke Nadine (Dr. med.), Rechtsmedizin Hamburg, Walter Ulla (Prof. Dr. phil.), Kramer Silke, Epidemiologie; Förderung: Sponsoren aus Stiftungen und Industrie

Nachweisdauer von Cannabinoiden in Serumproben nach Beendigung des Cannabiskonsums

■ Projektleitung: Teske, Jörg (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.), Weller, Jens Peter (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.); Kooperationspartner: Zedler, Markus (Dr. med.), Klin. Psychiatrie

HPLC/MS/MS-Kopplung zum Nachweis von Herzglykosiden

■ Projektleitung: Teske, Jörg (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.), Weller, Jens Peter (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.)

Nachweis von Cannabiskonsum in Haarproben bei Erfassung von THC, Cannabinol und Cannabidiol.

■ Projektleitung: Teske, Jörg (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.), Weller, Jens Peter (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.), Stephan, Elena

Untersuchungen zum Massenspektroskopischen Nachweis von Thevetia-Glykosiden

■ Projektleitung: Teske, Jörg (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.), Weller, Jens Peter (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.); Kooperationspartner: Scholz-Kohls, Sarah (Dipl. Chem.), Böttcher, Barbara (Dr. rer. nat.), Rullkötter, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.), Carl v. Ossietzky, Universität Oldenburg ICBM

Analysenverfahren zum Nachweis synthetischer Cannabinoide und zur Ausscheidung von JWH-018

■ Projektleitung: Teske, Jörg (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.), Weller, Jens Peter (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.)
Rothämel, Thomas (Dr. med.), Schulz, Yvonne (Dr. med.) Fieguth, Armin (PD Dr. med.)

Untersuchungen zur Verbreitung und Bedeutung sogenannter „Spice“-Räuchermischungen

■ Projektleitung: Teske, Jörg (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.), Weller, Jens Peter (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.)

Postmortale Konzentrationsänderungen bei Anwendung transdermaler Schmerzplaster

■ Projektleitung: Teske, Jörg (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.), Weller, Jens Peter (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.)
Breitmeier, Dirk (PD Dr. med.)

Auffälligkeiten des mitochondrialen D-loops bei Fällen von plötzlichem Säuglingstod (SID)

■ Projektleitung: Rothämel, Thomas (Dr. med.)

Originalpublikationen

Breitmeier D, Albrecht K, Landmesser B, Schulz Y. Praktikabilität des mobilen Einzelfingerscanners Cross Match MV5 in der Leichendaktyloskopie - sind die mobilen Einzelfingerscanner für den Einsatz bei Massenkatastrophen geeignet? Arch. Kriminol. 2008;221(5-6):138-148

Breitmeier D, Becker N, Weilbach C, Albrecht K, Scheinichen D, Panning B, Schneider U, Jüttner B. Ethanol-Induced Malfunction of Neutrophils Respiratory Burst on Patients Suffering From Alcohol Dependence. Alcohol.Clin.Exp.Res. 2008;32(10):1708-1713

Breitmeier D, Schulz Y, Mossakowski H, Albrecht K, Tröger HD. Leichenzerstückelungen/-verstümmelungen - differenzierte rechtsmedizinische und kriminalistische Aufarbeitung des Sektionsgutes des Institutes für Rechtsmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover. Arch. Kriminol. 2008;221(1-2):1-16

Debertin AS, Spermhake JP. Untersuchung und Dokumentation des nichtakzidentellen Schädel-

Hirn- Traumas im Säuglings- und Kleinkindalter. Rechtsmedizin 2008;18(1):17-22

Hertz S, Rothamel T, Skawran B, Giere C, Steinemann D, Flemming P, Becker T, Flik J, Wiese B, Soudah B, Kreipe H, Schlegelberger B, Wilkens L. Losses of chromosome arms 4q, 8p, 13q and gain of 8q are correlated with increasing chromosomal instability in hepatocellular carcinoma. Pathobiology 2008;75(5):312-322

Jüttner B, Gehrmann A, Breitmeier D, Jaeger K, Weissig A, Bornscheuer A, Piepenbrock S, Scheinichen D. Renal Transplantation Normalized Hydrogen Peroxide Production of Neutrophils within the First Day. Am.J.Nephrol. 2008;28(4):531-538

Landmesser B, Albrecht K, Breitmeier D. Mobile Einzelfingerscanner in der Leichendaktyloskopie. 2008;6-11

Schulz Y, Larsch K -P, Ast F, Breitmeier D. Tötung eines Säuglings durch ein 7-jähriges Kind. Rechtsmedizin 2008;18(2):107-112

Schulz Y, Püschel K, Breitmeier D, Larsch KP, Görndt J. Forensische Pädopathologie: Kinder töten Kinder. PÄD 2008;5:350-356

Weller JP, Larsch KP, Teske J, Tröger HD. Tödliche Vergiftung nach Beibringung von Arsenik mittels präparierter Butter. Arch. Kriminol. 2008;221:159-164

Weller JP, Teske J, Tröger HD. Zur Dunkelziffer der Prävalenz von Drogen im Straßenverkehr als Folge eingeschränkter Untersuchungsaufträge. Blutalkohol 2008;45:161-166

Buchbeiträge, Monografien

Breitmeier D, Schneider U, Seeland-Schulze I, Hecker H. Der Einfluss niedriger Blutalkoholkonzentrationen auf neurokognitive Leistungen; relative Fahruntüchtigkeit bei 0,30 Promille? - eine doppelblinde, placebokontrollierte Untersuchung. In: Mattern R. [Hrsg.]: Kongressbericht 2007 der Deutschen Gesellschaft für Verkehrsmedizin e. V. : 34. Kongress; Heidelberg, 15. bis 17. März 2007.-Bremerhaven:Wirtschaftsverl. NW, Verl. f. Neue Wiss, 2008.-S.85-95-(Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen : M, Mensch und Sicherheit; 195)

Fieguth A. Folgen von Gewalt aus rechtsmedizinischer Sicht. In:Lob G, Becker C. [Hrsg.]:Prävention von Verletzungen.-Stuttgart; New York, NY: Schattauer, 2008.-S.39-51

Fieguth A. Gewalt und Misshandlung im höheren Lebensalter. In:Lob G, Becker C. [Hrsg.]:Prävention von Verletzungen.-Stuttgart; New York, NY: Schattauer, 2008.-S.205-216

Schroeder G, Fukuyama K, Yamazaki K, Kamiji K, Yasuki T. Injury Mechanism of Pedestrians Impact Test with a Sport-Utility Vehicle and Mini-Van. In: International Research Council on the Biomechanics of Injury. [Hrsg.]:2008 International IRCOBI Conference on the Biomechanics of Injury 17.

– 19. September 2008 – BERN (Switzerland): Proceedings., 2008.-S.259

Tröger HD, Günther D, Albrecht K. Forensik - Rechtsmedizinische Aspekte im Fach Urologie. In:Zwergel U, Albrecht K. [Hrsg.]:Facharztprüfung Urologie : in Fällen, Fragen und Antworten.-1. Aufl.-München u.a.:Elsevier, Urban & Fischer, 2008.-S.397-401

Tröger HD, Günther D, Albrecht K. Leitsituation: Rechtsmedizinische Aspekte im Fach Urologie. In:Zwergel U. [Hrsg.]:Facharztprüfung Urologie : in Fällen, Fragen und Antworten.-München u.a.: Elsevier, Urban und Fischer, 2008.

Abstracts

2008 wurden 14 Abstracts publiziert.

Promotionen

Schulz, Yvonne (Dr.): Statistisch-deskriptive Auswertung des Obduktionsgutes des Institutes für Rechtsmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover der Jahre 1978- 1982 sowie 1994- 1998.

Becker, Nina (Dr.): Ethanol-induzierte Dysfunktion des „Respiratory Burst“ neutrophiler Granulozyten.

Schwagmeyer, Claus (Dr.): Urogenitale Verletzungen im Untersuchungsgut des Institutes für Rechtsmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover der Jahre 2000 - 2005.

Gänsler, Sarah (Dr.): Todesfälle im Gewahrsam von Polizeidienststellen und Justizvollzugsanstalten im Sektionsgut des Instituts für Rechtsmedizin der MHH 1992 bis 2003.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Tröger, Hans Dieter (Prof. Dr. med.): Herausgeber von Rechtsmedizin.

Debertin, Anette Solveig (PD Dr. med.): Stellvertretende Vorsitzende der Arbeitsgemeinschaft „Klinische Rechtsmedizin“ innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin.

Rothämel, Thomas (Dr. med): Mitglied der Spurenkommision der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin.

Teske, Jörg (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.): Mitglied des Arbeitskreises Alkoholkonsum und Nachtrunk der GTFCh Mitglied des Arbeitskreises Extraktion der GTFCh.

Weller, Jens Peter (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.): Mitglied des Arbeitskreises Extraktion der GTFCh.

Breitmeier, Dirk (PD Dr. med): Mitglied der Arbeitsgemeinschaft „Klinische Rechtsmedizin“ innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin Mitglied der Arbeitsgemeinschaft „Forensische Altersdiagnostik“ innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin Mitglied der Arbeitsgemeinschaft „Forensisch-pädiatrische Diagnostik“ innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin.

Institut für Zell- und Molekularpathologie

■ Direktor: Prof. Dr. Brigitte Schlegelberger

Tel.: 0511 / 532-4522 • E-Mail: schlegelberger.brigitte@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zellpathologie.html

Forschungsprofil

Im Mittelpunkt der Arbeit des Instituts für Zell- und Molekularpathologie steht die Untersuchung genetischer Veränderungen, die zur Entstehung von Krebserkrankungen führen können. Hierbei sind die Aufklärung der Mechanismen, die zur sog. chromosomalen Instabilität führen, und die Frage, wie diese Veränderungen zur Entstehung und zum Fortschreiten von Krebserkrankungen beitragen, von zentralem Interesse. Im Rahmen des Exzellenzcluster „Rebirth“ bearbeiten wir die Frage, welche epigenetischen Veränderungen in hämatopoetischen Stammzellen Chromosomenaberrationen und eine maligne Transformation induzieren.

Ein bereits etablierter Schwerpunkt mit einer steigenden Nachfrage bei ratsuchenden Patienten ist die Beratung und molekulare Diagnostik bei erblichen Krebserkrankungen. Innerhalb des Zentrums Hannover bieten wir einen integrierten interdisziplinären Ansatz zur Betreuung der Familien, und sind in die Deutsche Krebshilfe-Konsortien „Hereditäres Mamma- und Ovarial-Karzinom“ und „Erblicher Darmkrebs“ eingebunden. Seit der Neugründung im Jahre 2001 konnte sich das Institut zu einem national anerkannten Diagnostiklabor entwickeln. So werden jedes Jahr mehrere tausend Proben von Leukämie-Patienten zytogenetisch und molekulargenetisch untersucht. Das Institut ist zudem zytogenetisches Referenzzentrum für nationale und internationale multizentrische prospektive Therapiestudien.

Für die Untersuchung genetischer Veränderungen ist ein breites methodisches Spektrum im Institut etabliert. Im Vordergrund stehen hierbei die spektrale Karyotypisierung (SKY), mit der chromosomale Veränderungen in Maus-Modellen identifiziert werden können, aber auch Chip-basierte Techniken wie die Array-CGH zur Detektion genomischer Imbalancen in humanen Erkrankungen, Microarray-Analysen zur Untersuchungen von Expressionsmustern in Tumorzellen sowie Methoden der klinischen Proteomics wie der Flüssigkeitschromatographie (LC) gestützten Massenspektrometrie (MALDI-TOF) zur Identifizierung von krankheitsspezifischen Proteinprofilen und der weiteren Suche nach differentiell exprimierten Proteinen und Peptiden, die nachfolgend als diagnostische und prognostische Marker eingesetzt werden können.

Forschungsprojekte

Kompartiment-bezogene Gen- und Proteinexpression im Frühstadium der Bronchiolitis obliterans nach Lungentransplantation: Suche nach Biomarkern zur Verbesserung der Diagnose und des Verständnisses des Bronchiolitis obliterans-Syndroms (BOS) nach einer Lungentransplantation

Eine häufige Komplikation nach Lungentransplantation ist die verstärkte Fibrosierung der gespendeten Organe, die nachfolgend zu einer prominenten Funktionsbeeinträchtigung des Transplantates führt und u. U. zu einer erneuten Transplantation zwingt. Dieser als Bronchiolitis obliterans-Syndrom bezeichnete Prozess ist bisher weitgehend ungeklärt. Das Ziel unseres Projekts in der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Klinischen Forschergruppe, ist es in Kooperation mit den Thoraxchirurgen, Pneumologen und Pathologen Biomarker auf Expressions- und Proteinebene zu identifizieren, um eine frühzeitige Diagnose und ein tiefer gehendes pathobiologisches Verständnis der Erkrankung zu erhalten. Es besteht die Hoffnung, dass die Erkenntnisse dieses Projektes langfristig zur Verhinderung der Transplantatdysfunktion eingesetzt werden können.

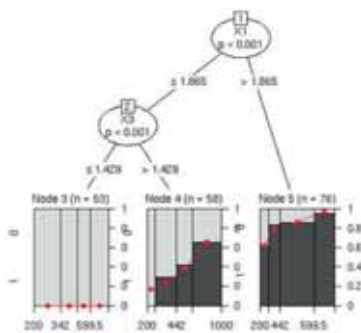


Abb. 1: Ein Modell zur Klassifizierung von BOS. Die einzelnen Knotenpunkte entsprechen den signifikant exprimierten Proteinen

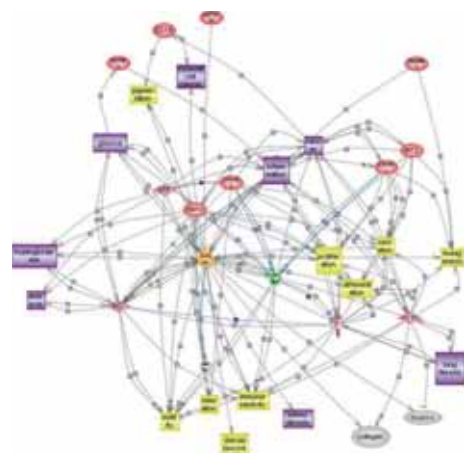


Abb. 2: Überblick über die Signalwege, die sich aus den identifizierten Proteinen ableiten lassen.

In dem vorliegenden Projekt wird nach der Transplantation bronchoskopisch Gewebe aus der Lunge entnommen, um durch den Einsatz von Microarrays Genprofile zu finden, die im Verlauf auf ein BOS hinweisen. Die bronchoalveoläre Lavage, die im Rahmen der Nachsorge der transplantierten Patienten zeitgleich gewonnen wird, wird zur Analyse der enthaltenen Peptide und Proteine verwendet. Die Proteine in der Lavage werden durch den Einsatz chromatographischer Verfahren entsprechend ihrer chemischen Eigenschaften angereichert. Anschließend wird die Masse in einem linearen Massenspektrometer (MALDI-TOF) bestimmt. Die Daten der unterschiedlichen Massen werden dann in einem systembiologischen Ansatz mit bioinformatischen Methoden am DKFZ in Heidelberg ausgewertet. Das berechnete Profil wird mit den klinischen Daten abgeglichen (Abb. 1). Anschließend erfolgt die weitergehende Identifizierung der markanten Massen durch andere massenspektromet-

rische Verfahren, wie diese unter anderem durch die Core Unit Massenspektrometrie der Abteilung Toxikologie vorgehalten werden.

Inzwischen kann das Modell mit 80% Sensitivität und 80% Spezifität ein BOS diagnostizieren. Durch die Verwendung weiterer Messreihen kann die prognostische Aussagekraft dieser quantitativen Parameter noch gesteigert werden.

Neben dem Erstellen des Modells zur Verbesserung der Diagnostik des BOS konnten den im Verlauf der Untersuchung gefundenen Proteinen Signalwege zugeordnet werden (Abb. 2), die erste Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Prozessen aufdecken, die zur Fibrosierung führen können.

Zusätzlich wird mittels ELISA oder immunhistochemischer Methoden validiert, dass identifizierte Proteine differentiell exprimiert werden (oder bevorzugt bei den Patienten exprimiert werden, die später in BOS entwickeln).

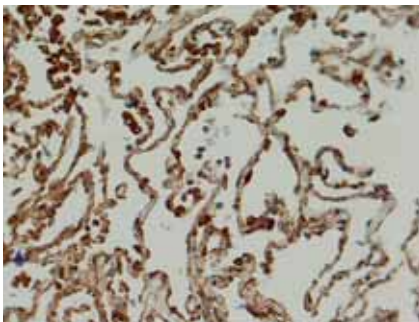


Abb. 3: Immunhistochemischer Nachweis eines identifizierten Neuropeptids im Gewebe einer transplantierten Lunge.

Zusammengefasst zeigen die bisherigen Arbeiten einen Erkenntnisprozess, dessen Ziel ein weitergehendes Verständnis für das Bronchiolitis obliterans Syndrom ist. Es wird bei dem hier beschriebenen Forschungsprojekt offensichtlich, dass die vorliegenden Arbeiten nur durch die Netzwerkarbeit verschiedener Experten aus unterschiedlichen Fachrichtungen und durch die Unterstützung der betroffenen Patienten, die Gewebe und Lavage für die Forschungsarbeiten zur Verfügung stellen, möglich sind.

■ Projektleitung: von Neuhoff, Nils (Dr. rer. nat.), Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Welte, Tobias (Prof. Dr.), Pneumologie; Martin, Ulrich (Prof. Dr.), Haverich, Axel (Prof. Dr.), HTTG-Chirurgie; Kreipe, Hans (Prof. Dr.), Jonigk, Danny (Dr. med.), Pathologie; Förderung: DFG KFO 123

Weitere Forschungsprojekte

Induktion der chromosomalen Instabilität während der Dedifferenzierung hepatozellulärer Karzinome durch Alterationen der Histonmodifikation

■ Projektleitung: Skawran, Britta (Dr. rer. nat.), Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Greten, Tim (Dr. med.), Bantel, Heike (Dr. med.), Gastroenterologie, Lehmann, Ulrich (Prof. Dr.), Pathologie; Förderung: DFG KFO 119

Untersuchungen zur Bedeutung der Neutrophilen Elastase bei kongenitalen Neutropenien

■ Projektleitung: Beger, Carmela (Dr. med.); Kooperationspartner: Welte, Karl (Prof. Dr.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie; Förderung: DFG KFO 110

Synergistische Funktionen von Histonmethylierung und Onkogenaktivierung bei der Induktion der chromosomalen Instabilität in der Leukämogenese

■ Projektleitung: Rudolph, Cornelia (Dr. rer. nat.); Modlich, Ute (Dr. med.), Experimentelle Hämatologie; Förderung: DFG

JRG „Genetic and Epigenetic Integrity“

■ Projektleitung: Rudolph, Cornelia (Dr. rer. nat.), Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Förderung: DFG Exzellenzcluster REBIRTH

Untersuchung der chromosomalen Stabilität in humanen und Rhesusaffen Kardiomyozyten

■ Projektleitung: Rudolph, Cornelia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), JRG Myocardial Tissue Engineering; Förderung: DFG Exzellenzcluster REBIRTH

Analyse der chromosomalen Instabilität in reprogrammierten murinen ES-Zellen

■ Projektleitung: Rudolph, Cornelia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Niemann, H. (Prof. Dr.), JRG Reprogramming, Institut für Nutztiergenetik, Mariensee; Förderung: DFG Exzellenzcluster REBIRTH

Zytogenetische Charakterisierung mesenchymaler Stammzellen

■ Projektleitung: Rudolph, Cornelia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Majore, I. (Dr.), JRG Large Scale Production, Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG Exzellenzcluster REBIRTH

Genomische Charakterisierung verschiedener Typen von akuten und chronischen Leukämien

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (Dr. rer. nat.), von Neuhoff, Nils (Dr. rer. nat.), Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Cario, Gunnar (Dr. med.), Schrappe, Martin (Prof. Dr.) - Universität Kiel; Heuser, Michael (Dr. med.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie; Förderung: BMBF Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“

Chromosomale Instabilität als grundlegender genetischer Mechanismus der Tumorgenese bei angeborenen Knochenmarkfehlbildungssyndromen

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (Dr. rer. nat.), Otto, Noreen (Dr. rer. nat.), Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Welte, Karl (Prof. Dr.), Zeidler, Cornelia (Dr. med.), Päd. Hämatologie; Förderung: BMBF Netzwerk für seltene Erkrankungen: Angeborene Störungen der Blutbildung

Langfristige Konsequenzen der prädiktiven Gendiagnostik aus der Sicht betroffener Frauen: Eine interdisziplinäre empirische Untersuchung beim familiären Brust- und Eierstockkrebs

■ Projektleitung: Steiner, Patricia, Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Nippert, Irmgard (Prof. Dr.), Universität Münster; Förderung: BMBF Verbund „Ethische, rechtliche und soziale Aspekte der molekularen Medizin“

Analyse chromosomaler Imbalancen und abhängiger Gendysregulation bei hepatozellulären Karzinomen

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (Dr. rer. nat.), Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lichter, Peter (Prof. Dr.), DKFZ Heidelberg; Wilkens, Ludwig (Prof. Dr.), Universität Bern; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Versorgungsoptimierung für Frauen mit einer erblichen Belastung für Brust- und Eierstockkrebs durch ergebnisorientierte Evaluation der präventiven Maßnahmen

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.), Mischke, Kirsten; Kooperationspartner: Schmutzler, Rita (Prof. Dr.), Universitäts-Frauenklinik Köln; Löffler, Markus (Prof. Dr.), Universität Leipzig; Meindl, Alfons (Prof. Dr.), LMU München; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Modifikation der Steroidresistenz bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) durch differentiell exprimierte Proteine

■ Projektleitung: von Neuhoff, Nils (Dr. rer. nat.), Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schrappe, Martin (Prof. Dr.), Universität Kiel; Lauten, Melchior (Dr. med.), Universität Freiburg; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Referenzzytogenetik zur Bestimmung des Therapieansprechens beim 5q-Syndrom

■ Projektleitung: Göhring, Gudrun (Dr. med.), Teicke, Gillian, und Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (Celgene)

Referenzzytogenetik zur Bestimmung des Therapieansprechens beim multiplen Myelom

■ Projektleitung: Göhring, Gudrun (Dr. med.), Teicke, Gillian, und Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (Celgene)

Karyotypisierung und FISH-Analysen bei mit Glivec-behandelten Patienten mit CML

■ Projektleitung: Göhring, Gudrun (Dr. med.), Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: CML IV-Studie (Leitung: Hehlmann, Rüdiger (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Mannheim; Förderung: Wirtschaft (Novartis)

Identifizierung und Charakterisierung genetischer Veränderungen beim kindlichen myelodysplastischen Syndrom sowie juveniler myelomonozytärer Leukämie im Rahmen der EWOG-MDS-Studie

■ Projektleitung: Göhring, Gudrun (Dr. med.), Steinemann, Doris (Dr. rer. nat.), Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Niemeyer, Charlotte (Prof. Dr.), Universität Freiburg; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Referenzzytogenetik für die AML-SHG-Studien 05-04, 06-04, 07-04

■ Projektleitung: Göhring, Gudrun (Dr. med.), Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: AML-SHG-Studie (Leitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie, und Döhner, Konstanze (Prof. Dr.), Universität Ulm)

Molecular investigation of the transcription factor GA-binding protein

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (Dr. rer. nat.), Ripperger, Tim (Dr. med.); Förderung: MHH MD/ PhD-Programm „Molecular Medicine“ (TR)

Telomere shortening and chromosomal instability inducing malignant transformation of hematopoietic stem cells

■ Projektleitung: Göhring, Gudrun (Dr. med.), Lange, Kathrin; Förderung: MHH MD/PhD-Programm „Molecular Medicine“ (KL)

In vitro-Rekonstruktion der dreidimensionalen Architektur von normalen und malignen epithelialen Zellen im respiratorischen und Verdauungstrakt und ihre Relevanz für die Metastasierung

■ Projektleitung: Emura, Makito (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Pathology Division, National Cancer Center Research Institute East, Chiba, Japan

Analyse der chromosomalen Veränderungen in HoxB4 und c-kit transduzierten Zellen mit p53-Defizienz in einem murinen in vivo-Modell

■ Projektleitung: Rudolph, Cornelia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Scherr, Michaela (Prof. Dr.), Eder, Matthias (Prof. Dr.), Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie

Untersuchung des Einflusses von MIF auf die Induktion der chromosomalen Instabilität in der murinen CLL

■ Projektleitung: Rudolph, Cornelia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Fingerle-Rowson, G. (Dr. med.), Universitätsklinik Köln

Zytopenetische Charakterisierung eines murinen in vivo-Modells zur Untersuchung der Funktion von p14

■ Projektleitung: Rudolph, Cornelia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Kotlarz, Daniel - Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Charakterisierung von R-Ras-Mutanten in einem murinen in vitro-Modell mittels spektraler Karyotypisierung und Immunfluoreszenz

■ Projektleitung: Rudolph, Cornelia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Morgan, Michael (Dr. rer. nat.), Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie

Zytopenetische Charakterisierung reprogrammierter muriner Zellen

■ Projektleitung: Rudolph, Cornelia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schwanke, Kristin (Dr. rer. nat.), Martin, Ulrich (Prof. Dr.), LEBAO

Zytopenetische und molekulargenetische Analyse eines murinen in vivo-Modells zur Untersuchung der Funktion von C/EBP β

■ Projektleitung: Rudolph, Cornelia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Begay, V. (Dr. rer. nat.), Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin-Buch

Suche nach neuen diagnostischen Markern bei der akuten lymphatischen Leukämie im Kindesalter mittels MALDI-MS Protein-Profilung

■ Projektleitung: von Neuhoff, Nils (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Kulle, A. (Dr.), Holterhus, P.M. (Dr.), Schrappe, Martin (Prof. Dr.), Universität Kiel

Identifizierung differentiell exprimierter Proteine im Liquor von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) mittels MALDI-MS

■ Projektleitung: von Neuhoff, Nils (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Kollwe, Katja (Dr. med.), Wurster, Ulrich (Dr. rer. nat.), Dengler, Reinhard (Prof. Dr.), Neurologie, und Eils, Roland (Prof. Dr.), DKFZ Heidelberg

Originalpublikationen

Bertram C, von Neuhoff N, Skawran B, Steinemann D, Schlegelberger B, Hass R. The differentiation/retrodifferentiation program of human U937 leukemia cells is accompanied by changes of VCP/p97. *BMC Cell Biol.* 2008;9:12

Buesche G, Teoman H, Wilczak W, Ganser A, Hecker H, Wilkens L, Göhring G, Schlegelberger B, Bock O, Georgii A, Kreipe H. Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2008;22(2):313-322

El-Harith EH, Roesl C, Ballmaier M, Germeshausen M, Frye-Boukhriss H, von Neuhoff N, Becker C, Nürnberg G, Nürnberg P, Ahmed MA, Hübener J, Schmidtke J, Welte K, Stuhmann M. Familial thrombocytosis caused by the novel germ-line mutation p.Pro106Leu in the MPL gene. *Br.J.Haematol.* 2009;144(2):185-194

Hertz S, Rothamel T, Skawran B, Giere C, Steinemann D, Flemming P, Becker T, Flik J, Wiese B,

Soudah B, Kreipe H, Schlegelberger B, Wilkens L. Losses of chromosome arms 4q, 8p, 13q and gain of 8q are correlated with increasing chromosomal instability in hepatocellular carcinoma. *Pathobiology* 2008;75(5):312-322

Kiechle M, Arnold N, Schlegelberger B. Hereditäres Ovarialkarzinom. *Onkologie* 2008;14(11):1120-1129

Kümpers P, Koenecke C, Hecker H, Hellpap J, Horn R, Verhagen W, Buchholz S, Hertenstein B, Krauter J, Eder M, David S, Göhring G, Haller H, Ganser A. Angiopoietin-2 predicts disease-free survival after allogeneic stem-cell transplantation in patients with high-risk myeloid malignancies. *Blood* 2008;112(5):2139-2148

Lauten M, Fernandez-Munoz I, Gerdes K, von Neuhoff N, Welte K, Schlegelberger B, Schrappe M, Beger C. Kinetics of the in vivo expression of glucocorticoid receptor splice variants during prednisone treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr.Blood Cancer.* 2009;52(4):459-463

- Lehmann U, Döbelstein C, Fenner M, Römermann D, Hasemeier B, Metzger K, Steinemann D, Büsche G, Krauter J, Ganser A, Kreipe H. Complete cytogenetic remission after decitabine treatment in a patient with secondary AML harbouring high p15 (INK4b) gene methylation and high global DNA methylation. *Ann.Hematol.* 2009;88(3):275-277
- Li Z, Beutel G, Rhein M, Meyer J, Koenecke C, Neumann T, Yang M, Krauter J, von Neuhoff N, Heuser M, Diedrich H, Göhring G, Wilkens L, Schlegelberger B, Ganser A, Baum C. High affinity neurotrophin receptors and ligands promote leukemogenesis. *Blood* 2009;113(9):2028-2037
- Modlich U, Schambach A, Brugman MH, Wicke DC, Knoess S, Li Z, Maetzig T, Rudolph C, Schlegelberger B, Baum C. Leukemia induction after a single retroviral vector insertion in Evi1 or Prdm16. *Leukemia* 2008;22(8):1519-1528
- Osorio A, Pöllan M, Pita G, Schmutzler RK, Versmold B, Engel C, Meindl A, Arnold N, Preisler-Adams S, Niederacher D, Hofmann W, Gadzicki D, Jakubowska A, Hamann U, Lubinski J, Toloczko-Grabarek A, Cybulski C, Debniak T, Llort G, Yannoukakos D, Díez O, Peissel B, Peterlongo P, Radice P, Heikkinen T, Nevanlinna H, Mai PL, Loud JT, McGuffog L, Antoniou AC, Benitez J. An evaluation of the polymorphisms Ins16bp and Arg72Pro in p53 as breast cancer risk modifiers in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br.J.Cancer* 2008;99(6):974-977
- Ripperger T, Gadzicki D, Meindl A, Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling. *Eur.J.Hum. Genet.* 2008;DOI: 10.1038/ejhg.2008.212
- Sarlette A, Krampfl K, Grothe C, Neuhoff N, Dengler R, Petri S. Nuclear erythroid 2-related factor 2-antioxidative response element signaling pathway in motor cortex and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.* 2008;67(11):1055-1062
- Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, Habdank M, Späth D, Morgan M, Benner A, Schlegelberger B, Heil G, Ganser A, Döhner H, German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N.Engl.J.Med.* 2008;358(18):1909-1918
- Schubert S, Kamino K, Böhm D, Adham I, Engel W, von Wasielewski R, Moharrehg-Khiabani D, Maurer G, Vaske B, Meinhardt A, Schöner A, Gonzalez-Fassrainer D, Schmidtke J. TSPY Expression Is Variably Altered in Transgenic Mice with Testicular Feminization. *Biol.Reprod.* 2008;79(1):125-133
- Skawran B, Steinemann D, Becker T, Buurman R, Flik J, Wiese B, Flemming P, Kreipe H, Schlegelberger B, Wilkens L. Loss of 13q is associated with genes involved in cell cycle and proliferation in dedifferentiated hepatocellular carcinoma. *Mod. Pathol.* 2008;21(12):1479-1489
- Skawran B, Steinemann D, Weigmann A, Flemming P, Becker T, Flik J, Kreipe H, Schlegelberger B, Wilkens L. Gene expression profiling in hepatocellular carcinoma: upregulation of genes in amplified chromosome regions. *Mod.Pathol.* 2008;21(5):505-516
- Staboulidou I, Miller K, Göhring G, Hillemanns P, Wüstemann M. Prenatal Diagnosis of an Epignathus Associated with a 49,XXXXY Karyotype - A Case Report. *Fetal.Diagn.Ther.* 2008;24(3):313-317
- Steinemann D, Cario G, Stanulla M, Karawajew L, Tauscher M, Weigmann A, Göhring G, Ludwig WD, Harbott J, Radlwimmer B, Bartram C,

Lichter P, Schrappe M, Schlegelberger B. Copy number alterations in childhood acute lymphoblastic leukemia and their association with minimal residual disease. *Genes Chromosomes Cancer* 2008;47(6):471-480

Templin C, Kotlarz D, Rathinam C, Rudolph C, Schätzlein S, Ramireddy K, Rudolph KL, Schlegelberger B, Klein C, Drexler H. Establishment of immortalized multipotent hematopoietic progenitor cell lines by retroviral-mediated gene transfer of beta-catenin. *Exp.Hematol.* 2008;36(2):204-215

Werwitzke S, Trick D, Sondermann P, Kamino K, Schlegelberger B, Kniesch K, Tiede A, Jacob U, Schmidt RE, Witte T. Treatment of lupus-prone NZB/NZW F1 mice with recombinant soluble Fc gamma receptor II (CD32). *Ann.Rheum.Dis.* 2008;67(2):154-161

Buchbeiträge, Monografien

Gadzicki D, Schlegelberger B. Genetic counseling for hereditary tumors. In:Allgayer H, Rehder H, Fulda S. [Hrsg.]:Hereditary tumors : from genes to clinical consequences.-Weinheim:Wiley-Vch, 2009. S.469-485

Göhring G, Schlegelberger B, Hellström-Lindberg E. Myelodysplastic syndromes. In:Stilgenbauer S, Döhner H. [Hrsg.]:Molecular diagnostics in hematological oncology.-1. Aufl.-Bremen u.a.:Uni-Med, 2008. S.117-125-(Uni-Med science)

Schlegelberger B, Göhring G. Zytogenetische Diagnostik bei Leukämien und malignen Lymphomen. In:Bruhn HD. [Hrsg.]:LaborMedizinIndikationen, Methodik und Laborwerte, Pathophysiologie und Klinik; mit 71 Tabellen.-Stuttgart u.a.:Schattauer, 2008. S.446-452

Abstracts

2008 wurden 27 Abstracts publiziert.

Promotionen

Gerr, Heidrun (Dr. med.): Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung im Vergleich zur klassischen zytogenetischen Analyse zur Bestimmung von Chromosomenaberrationen in hämatologischen Neoplasien.

Wissenschaftspreise

Ripperger, Tim (Dr. med.): Promoter methylation of PARG1, a novel candidate tumor suppressor gene in mantle cell lymphomas MHH Dissertationspreis Tumorforschung.

Master

Maria Engelmann: Einfluss von microRNA miR-203 und miR-335 auf die BRCA1-anhängige Signaltransduktion.

Bachelor

Katrin Rutz (Studiengang Biologie): Beurteilung der Aktivität des Transkriptionsfaktors Oct4 in Abhängigkeit von der Zelldifferenzierung epithelialer Lungenzellen mit stammzellähnlichen Eigenschaften.

Jana Seele (Studiengang Biologie): Beurteilung der Aktivität des Transkriptionsfaktors Sox2 in Abhängigkeit von der Differenzierung epithelialer Lungenzellen mit stammzellähnlichen Eigenschaften.

Stipendien

Göhring, Gudrun (Dr. med.): Induktion der malignen Transformation hämatopoetischer Stammzellen durch chromosomale Instabilität und Telomerverkürzung am Beispiel des myelodysplastischen Syndroms Habilitationsstipendium im Rahmen der Gleichstellungsinitiative der MHH.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.): Mitglied des Fachausschusses „Klinische Forschung und Kliniknahe Grundlagenforschung“ der Deutschen Krebshilfe; Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des IZKF Jena; Mitglied des Scientific Advisory Board (SAB) des National Center for Tumor Diseases (NCT); Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft, von Sonderforschungsbereichen, BMBF, und von internationalen Wissenschaftsorganisationen (Karolinska Institutet, Leukaemia Research Fund, Austrian Genome Project); Mitglied des Kongressausschusses der Gesellschaft für Humangenetik, European Hematology Association, Mildred Scheel Cancer Conference; Gutachter für die Fachzeitschriften: Annals of Hematology (Advisory Board), Blood, BMC Cancer, Cancer Genetics Cytogenetics, Cytogenetics and Genome Research, European Journal of Haematology, Genes Chromosomes Cancer, Haematologica (Associate Editor), Human Mutation, International Journal of Cancer, Journal of Clinical Oncology, Leukemia, Medizinische Genetik, Oncogene, Pathobiology.

Institut für Arbeitsmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Renate Wrbitzky

Tel.: 0511 / 532-9331 • E-Mail: wrbitzky.renate@mh-hannover.de • www: www.mh-hannover.de/210.html

Forschungsprofil

Das Institut für Arbeitsmedizin befasst sich mit aktuellen Themen der arbeits- und umweltmedizinischen Toxikologie, insbesondere mit der Entwicklung und Anwendung von Biomonitoring-Verfahren zur Etablierung arbeitsmedizinischer Grenzwerte. Besondere Schwerpunkte sind hautresorbierbare Verbindungen und die Bestimmung von Proteinaddukten krebserzeugender Stoffe als Langzeit-Dosismarker. Projektbegleitend können Gefahrstoff-Messungen in der Luft durchgeführt werden. Weiterhin werden aktuelle arbeitsmedizinisch-klinische Fragestellungen bearbeitet, z.B. zur Rehabilitationsforschung und zum demographischen Wandel in der Arbeitswelt.

Forschungsprojekte

Katecholaminausscheidung im Urin bei Motorradfahrern in Abhängigkeit vom Stresstypus

Einleitung:

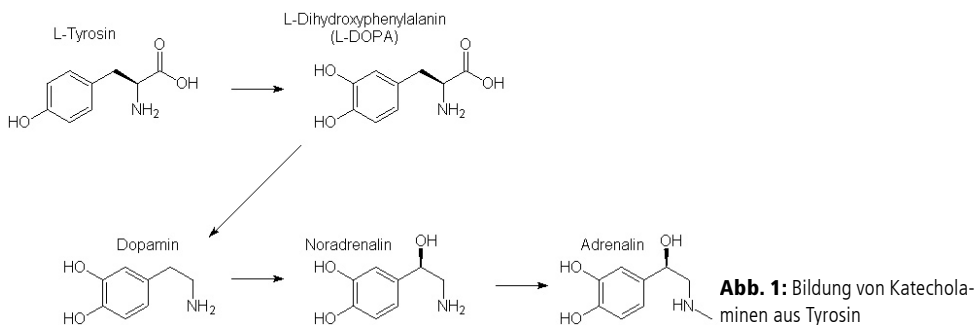
Unter dem Einfluß von Umwelt- oder Innenweltstreß, z.B. Belastungssituationen der Arbeitswelt, werden die adrenomedulläre und die sympathische Sekretion von Noradrenalin und Adrenalin stark stimuliert. Somit gehören diese beiden Hormone zu den wichtigsten Regulationsfaktoren in Stressreaktionen. Adrenalin und Noradrenalin werden unter Ruhebedingungen in geringem Maß von den adrenomedullären Zellen sezerniert. Der größte Anteil des im Blut zirkulierenden Noradrenalins ist jedoch nervalen Ursprungs und stammt aus den Endigungen des sympathischen Nervengeflechts. Durch diese Hormonsezernierung wird der Körper für eine Kampf- oder Fluchtsituation vorbereitet (ergotrophe Reaktionslage). Katecholaminausscheidungen ändern sich bei körperlichen und konzentrativen Belastungen. Da beim Motorradfahren die konzentrativen Belastungen stark durch den eigenen Fahrstil bestimmt werden, wurde der Frage nachgegangen, wie sich die Katecholaminausscheidung im Urin in Abhängigkeit vom Stresstypus bzw. dem arbeitsplatzbezogenen Verhaltens- und Erlebensmuster (AVEM) verhält.

Methoden:

Im Rahmen eines freiwilligen Motorraddauerfahrttests wurde ein Motorrad pro Tag von einem Fahrer für mindestens 1000 km getestet, insgesamt wurden an 79 Fahrtagen mehr als 100.000 km gefahren. Vor Fahrtbeginn wurde von allen Fahrern mittels AVEM der Stresstypus festgestellt. Am Fahrttag wurde ein 24-Stunden-Urinprofil von den Fahrern asserviert. Die darin enthaltenen Katecholamine (Abb. 1) Noradrenalin (NA), Adrenalin (A) und Dopamin (D) wurden mittels HPLC und photometrischem Detektor analysiert (Bestimmungsgrenzen: 0,25 µg/l (NA), 0,30 µg/l (A), 1,25 µg/l (D)).

Ergebnisse:

Die Trendzuordnung des Stresstypus mittels AVEM zeigte die häufigste Zuordnung für Muster S (Scho-
nungstendenz, n=20), gefolgt vom Muster G (Gesundheitsmuster, n=10). Risikomuster B (Resignation,
n=7) und Risikomuster A (Selbstüberforderung, n=2) kamen seltener vor. Zwischen Freizeit und Fahrzeit
stiegen die Katecholamine NA und A ca. um den Faktor 1,7 an, die Dopaminwerte blieben konstant.
Innerhalb der unterschiedlichen Stresstypusgruppen zeigten die Katecholaminwerte in der Freizeit
annähernd gleiche Ausgangskonzentrationen. Hinsichtlich der Höhe des Anstiegs der Katecholamine
ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Stresstypusgruppen, allerdings
ergaben sich Hinweise darauf, dass der Anstieg für Adrenalin bei den Stresstypen mit Risikomuster
A deutlich höher war.



Schlussfolgerungen:

Während der Motorradfahrt kommt es zu einem signifikanten Anstieg der Katecholaminausscheidung
im Urin. Dieser Anstieg ist offenbar bei Personen mit Risikomuster A (Selbstüberforderung) für Adrena-
lin stärker ausgeprägt. Es sollten weitere Untersuchungen folgen, in denen der Frage nachgegangen
wird, ob die Katecholaminausscheidungen vom Stresstypus abhängig sind und somit im Rahmen einer
Verhaltensprävention genutzt werden können.

■ Projektleitung: Rebe, Thomas (Dr. med.), Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner:
Autobahnpolizei Braunschweig

Weitere Forschungsprojekte

Demografiemanagement in Klein- und Mittelunternehmen der Region: Innovationsplattform für alter(n)srelevantes Wissen (InnovAging)

■ Projektleitung: Mitschke-Collande, Peter (Prof. Dr. rer. pol.) Fischer, Gisela (Prof. Dr. med.) Institut
für Arbeitsmedizin: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.) Rebe, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner:
Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Schwarze, Monika (Dr. P.H.), Koordinierungsstelle Ange-
wandte Rehabilitationsforschung (KoReFo); Dietrich, Detlef (Prof. Dr. med.), Ziegenbein, Marc (PD
Dr. med.) und Kollmar, Claudia-Isabel (Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psycho-
therapie; Krähling, Marita (Dipl.-Psych.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

(MHH) und Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover; Förderung: Europäische Union, Europäischer Fonds für regionale Entwicklung (EFRE)

Verbesserung der Schnittstelle zwischen Rehabilitationsklinik und Betrieb im Sinne einer arbeitsplatzorientierten Rehabilitation (JobReha)

■ Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.) Rebe, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Schwarze, Monika (Dr. P.H.), Schröder, Thomas (Dipl.-Dokumentar), Ristel, Nina (Dipl.-Psych.), Koordinierungsstelle Angewandte Rehabilitationsforschung (KoReFo); Noll, Nicole, Czernitzki, Andrea und Cordes, Norbert, Deutsche BKK, Eisenhauer, Anke, Rodewald, Jürgen und Moesch, Wilhelm (Dr. med.), Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover; Jähnke, Markus, Postbeamtenkrankenkasse Bezirksstelle Hannover; Manecke, Ingra-A. (Dr. med.), Deutsche Post AG; Teumer, Frank (Dr. med.), Volkswagen Nutzfahrzeuge; Spallek, Michael (Dr. med.), EUGT e.V.; Busche, Thilo (Dr. med.), Gesundheitszentrum Hannover; Kasprowski, Detlev (Dr. med.), Rehazentrum Bad Pyrmont; Heinz-Hubert Daalman (Dr. med.), Rehazentrum Bad Eilsen; Jacobs, Albrecht, Ambulantes Reha Centrum Braunschweig; Wehe, Heiko, Ambulantes Reha Centrum Wolfsburg; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

Qualitätssicherung bei der Begutachtung obstruktiver Atemwegserkrankungen im Baugewerbe

■ Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bau-Berufsgenossenschaft Hannover

Exposition und Belastung von Flugpersonal durch Tricresylphosphat

■ Projektleitung: Bader, Michael (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Broding, Horst Christoph (Dr. med.), Göen, Thomas (PD Dr. rer. nat.), Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg; Förderung: E.-W.-Baader-Stiftung zur Förderung der Arbeitsmedizin in der Bundesrepublik Deutschland, c/o Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft.

Untersuchungen zur Freisetzung von Ethylenoxid aus gassterilisierten neurochirurgischen Implantaten

■ Projektleitung: Bader, Michael (PD Dr. rer. nat.), Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang; Kooperationspartner: Graubner, Götz (Dr. hum. biol.), Institut für Neurochirurgie (MHH);

Originalpublikationen

Bader M, Rosenberger W, Gutzki FM, Tsikas D. Quantification of N-(3-chloro-2-hydroxypropyl)valine in human haemoglobin as a biomarker of epichlorohydrin exposure by gas chromatography-tandem mass spectrometry with stable-isotope dilution. *J.Chromatogr.B.Analyt Technol.Biomed.Life.Sci.* 2008;DOI: 10.1016/j.jchromb.2008.11.028

Bader M, Wrbitzky R, Blaszkewicz M, Schaper M, van Thriel C. Human volunteer study on the inhalational and dermal absorption of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) from the vapour phase. *Arch. Toxicol.* 2008;82(1):13-20

Manecke IA, Spallek M, Rebe T, Wrbitzky R, Gutenbrunner C, Ristel N, Schwarze M. Das Modellprojekt „JobReha“ - Hintergrund- und Praxisbericht. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 2008;43(6):36-40

Schwarze M, Ristel N, Rebe T, Gutenbrunner C, Wrbitzky R, Manecke IA, Spallek M. Schnittstellenmanagement in der „JobReha“: Notwendigkeit einer verbesserten Zusammenarbeit zwischen Betriebs- und Rehabilitationsärzten. *Zbl. Arbeitsmed.* 2008;58(7):216-218

Buchbeiträge, Monografien

Bader M, Rosenberger W, Will W. Metabolites of N-methyl-2-pyrrolidone. 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidone (5-HNMP) and 2-hydroxy-N-methylsuccinimide (2-HMSI). In: Angerer J, Greim H. [Hrsg.]: *The MAK collection for occupational health and safety: Part IV: Biomonitoring methods.*-Weinheim:Wiley-VCH Verl., 2008.-S.97-114

Bader M, Rosenberger W, Will W. Metabolite des N-Methyl-2-pyrrolidon. In: Greim H. [Hrsg.]: *Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe: Analysen in biologischem*

Material.-18. Lieferung-Weinheim:Wiley-VCH Verl., 2008.

Bader M, Rosenberger W, Wrbitzky R, Gutzki FM, Tsikas D, Stichtenoth DO. Biomonitoring von Einsatzkräften nach akzidenteller Exposition gegenüber Epichlorhydrin: Ergebnisse und Risikoabschätzung. In: Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Baur X, International Commission on Occupational Health. [Hrsg.]: *Dokumentation*, 48. *Wissenschaftliche Jahrestagung : Satellitensymposium zu aktuellen europäischen Themen der Arbeitsmedizin und ICOH Satellitenworkshop.*-Aachen:Geschäftsstelle der DGAUM e. V., 2008.-S.471-474

Bader M, Wrbitzky R. Biomonitoring in der arbeitsmedizinischen Diagnostik. In: Zober A. [Hrsg.]: *Arbeitsmedizin. Verantwortung für den Menschen.*-Stuttgart:Thieme, 2008.-S.57-60

Rebe T, Franke C, Genth S, Wrbitzky R. Einfluss des Bildschirmarbeitsplatzes auf das „Trockene Auge“. In: Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Baur Xaver, International Commission on Occupational Health. [Hrsg.]: *Dokumentation*, 48. *Wissenschaftliche Jahrestagung : Satellitensymposium zu aktuellen europäischen Themen der Arbeitsmedizin und ICOH Satellitenworkshop.*-Aachen:Geschäftsstelle der DGAUM e. V., 2008.-S.507-510

Rosenberger W, Wrbitzky R, Breuer D, Moritz A, Bader M. Luftüberwachung an Arbeitsplätzen mit validen Verfahren: Qualitätssicherung in der Methodenentwicklung. In: Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Baur X, International Commission on Occupational Health. [Hrsg.]: *Dokumentation*, 48. *Wissenschaftliche Jahrestagung : Satellitensymposium zu aktuellen*

europäischen Themen der Arbeitsmedizin und ICOH Satellitenworkshop.-Aachen:Geschäftsstelle der DGAUM e. V., 2008.-S.623-625

Abstracts

2008 wurden 5 Abstracts publiziert.

Promotionen

Grigoleit, Stephen Alan (Dr. med.): Experimentelle Studie zum Einfluss von Expositionsdauer und Verdünnung auf die dermale Resorption von N-Methyl-2-pyrrolidon.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.): Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM); Koordinatorin der Arbeitsgruppe „Klinische Umweltmedizin“ der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM); Gast der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“ der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG).

Bader, Michael (PD Dr. rer. nat.): Mitglied der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und deren Arbeitsgruppen „Analysen in biologischem Material“, „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“ und „Hautresorption“; Mitglied der Arbeitsgruppen „Gefahrstoffe“ und „Klinische Umweltmedizin“ der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM).

Institut für Klinische Pharmakologie

■ **Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. Dirk O. Stichtenoth** (bis 31.03.08)

■ **Direktor: Prof. Dr. Jens Jordan** (ab 01.04.08)

Tel.: 0511 / 532-2820 • E-Mail: Jordan.Jens@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover.de/klinpharm.html>

Forschungsprofil

Im Mittelpunkt der Forschungstätigkeit des Institutes stehen die funktionelle Charakterisierung des Autonomen Nervensystems sowie die Klinische Stoffwechselforschung einschliesslich L-Arginin/Stickstoffmonoxid (NO)-Stoffwechsel, oxidativer Stress und der Eicosanoid-Stoffwechsel. Kennzeichnend für den klinisch-pharmakologischen Forschungsansatz werden sämtliche Aspekte umfasst: von der biochemischen Grundlagenforschung und Analytik, zur Exploration neuer Therapieansätze, bis hin zur Untersuchung zugelassener Medikamente bezüglich ihrer Wirkung auf o.g. Stoffwechselwege und Vorgänge.

Forschungsprojekte

Erkrankungen des Autonomen Nervensystems

Ziel bei der patientenorientierten Forschung in der Klinischen Pharmakologie ist es, Grundlagenwissenschaften und klinische Anwendung im Institut und an der MHH zu verbinden. Von der Arbeitsgruppe Herz-Kreislauf unter der Leitung von PD Dr. med. Jens Tank wird dabei die Thematik „Erkrankungen des Autonomen Nervensystems“ bearbeitet. Anliegen ist es, die Betreuung von Patienten mit seltenen Erkrankungen des autonomen Nervensystems, die patientenorientierte Forschung im Rahmen von klinischen Studien an gesunden Probanden und Patienten sowie die Grundlagenforschung sinnvoll miteinander zu verbinden. Beispiele für derartige Erkrankungen sind primäre autonome Neuropathien wie das Baroreflexversagen, das idiopathische autonome Versagen (PAF), die Multisystematrophie (MSA) und das posturale Tachykardiesyndrom (POTS). Zum Konzept gehört auch, dass Patienten mit schweren Störungen der Blutdruck- und Herzfrequenzregulation ambulant und stationär betreut und untersucht werden. Der Forschungsansatz umfasst die biochemische Grundlagenforschung und Verbesserung der Analytik, die Untersuchung genetischer Einflussfaktoren auf die Ätiologie und Pathogenese der Erkrankungen, die Exploration neuer Therapieansätze sowie die Untersuchung zugelassener Medikamente bezüglich einer veränderten Wirkung bei den Patienten.

Aufbau eines Funktionslabors

Voraussetzung zur Umsetzung dieser Ziele war der Aufbau eines Funktionslabors der 2008 erfolgt ist. Im neuen Funktionslabor können hochspezialisierte Untersuchungen zur Funktion des autonomen Nervensystems durchgeführt werden. Die zum Teil neu etablierten Messmethoden erlauben die kontinuierliche und gleichzeitige Erfassung von arteriellem Blutdruck (Photoplethysmografie am Finger,

Oszillometrie am Oberarm, intra-arterielle Blutdruckmessung), EKG, Schlagvolumen/Herzminutenvolumen/Widerstand (Impedanzkardiografie, Inertgas-Rückatmung), Atmung und sympathischer, vasokonstriktorischer Nervenaktivität (Mikroneurografie). Ein von der Arbeitsgruppe entwickeltes Programm zur Biosignalerkennung und Biosignalanalyse ermöglicht die zeitnahe Auswertung der Tests sowie die Bewertung der Feinregulation des Herzkreislaufsystems auf der Grundlage der Herzfrequenzvariabilität, der Baroreflexfunktion und der sympathischen Nervenaktivität. In Kombination mit standardisierten Testverfahren der autonomen Kreislaufregulation und pharmakologischen Tests lassen sich im Ergebnis der Untersuchung Rückschlüsse auf die Schwere und die Lokalisation einer vorliegenden Störungen ziehen. Die Differenzialdiagnose der Erkrankung wird dadurch verbessert und bildet gleichzeitig die Grundlage für eine Optimierung der Therapie zur Verbesserung der Lebensqualität dieser Patienten.

Klinische Studien

Aktuell werden in Kooperation mit dem Experimental Clinical Research Center der Charité in Berlin zwei klinisch pharmakologische Studien bearbeitet.

Wir gehen der Frage nach, wie eine Herzfrequenzsenkung durch Reduktion des Schrittmacherstroms am Sinusknoten (Ivabradin) Funktion und Steuerung des Kreislaufsystems beeinflusst. Bei den Probanden wird die Herzfrequenz durch Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmung (Reboxetin) artifiziell erhöht und POTS simuliert. Die Probanden haben unter Reboxetin Herzfrequenzen im Stehen die deutlich über 120 pro Minute liegen. Unter diesen Bedingungen wird gegen Placebo getestet, ob die Reduktion des Schrittmacherstromes (Ivabradin) der Blockade der Betarezeptoren (Metoprolol) hinsichtlich der Verbesserung der orthostatischen Toleranz überlegen ist. Die Ergebnisse dieser Studie könnten die Therapie von POTS verbessern, bei dem die führende klinische Symptomatik durch einen starken Anstieg der Herzfrequenz im Stehen verursacht wird. Direkte intranervale Messungen der sympathischen, vasokonstriktorischen Aktivität unter Ivabradin versus Placebo (ohne gleichzeitige Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmung) sollen zeigen, ob Ivabradin neben seiner Wirkung am Sinusknoten möglicherweise auch zentrale autonome Mechanismen beeinflusst. Dieses Wissen könnte für die Therapie der KHK bedeutsam sein, da sich abzeichnet, dass die Schrittmacherstrom-Blockade die KHK-Therapie erweitern wird. Genetische Fragestellungen untersuchen wir in Kooperation mit Kollegen der Vanderbilt Universität, Nashville Tennessee, die an ca. 100 Proben von Patienten nach einer funktionellen Mutation im HCN4-Gen (Schrittmacherkanal-Gen) suchen. Sollte eine solche neue Mutation gefunden werden, wird sie von der Arbeitsgruppe von Prof. Dario diFrancesco an einem in-vitro Modell getestet. Kollegen aus Italien werden außerdem die autonome Funktionsdiagnostik an Familienmitgliedern einer Familie mit einer Mutation im HCN4-Gen durchführen.

In einem weiteren Projekt soll bei Patienten mit Diabetes mellitus untersucht werden, ob bei einer diabetischen Neuropathie stets strukturelle Schädigungen vorliegen oder ob es sich auch um reversible Regulationsstörung handeln kann und ob bei diesem Prozess zentrale alpha2-Adrenorezeptoren von Bedeutung sind. Das Untersuchungsprotokoll beinhaltet deshalb eine schrittweise Infusion von Pheylephrin zur Stimulation des Baroreflexes, die nach Gabe von 1-2 µg/kg Clonidin (pharmakologische Stimulation von alpha2-Adrenorezeptoren) wiederholt wird. Ziel ist es den Parasympathikus maximal zu

aktivieren und die Messbarkeit einer „parasympathischen Reserve“ zu prüfen, die sich bei strukturellen Schäden nicht mehr nachweisen lassen dürfte. Um die Bedeutung des alpha2-Adrenorezeptors genauer zu charakterisieren, werden Untersuchungen an diabetischen Mäusen, bei denen die Isoformen des alpha2-Adrenorezeptors (alpha2A, alpha2B, alpha2C) deletiert wurden, durchgeführt.

Kooperationen mit anderen Kliniken bzw. Instituten der MHH

Die in der Arbeitsgruppe vorhandene Expertise soll langfristig im Rahmen von Kooperationen sowohl klinisch als auch in Forschungsprojekte an der MHH integriert werden.

Zwischen der Klinik für Pneumologie, der Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations-, und Gefäßchirurgie und unserem Institut besteht deshalb eine Kooperation im Rahmen eines Pilotprojektes zur Untersuchung der sympathischen Nervenaktivität und der autonomen Kreislaufregulation nach Organtransplantation bzw. nach Implantation einer linksventrikulären Pumpe mit kontinuierlichem Fluss (left ventricular assist device). Von besonderem Interesse ist hierbei neben der prinzipiellen Realisierbarkeit der Untersuchungen vor allem die Fragestellung, ob sich anhand der Untersuchungsergebnisse Hypothesen für weitere Studien generieren lassen, mit dem Ziel, die Prognose, Therapie und Rehabilitation dieser Patienten günstig zu beeinflussen.

Weiterhin wird in Kooperation mit dem Fraunhofer-Institut für Klinische Atemwegforschung die mögliche Auswirkung einer Ozon-Belastung auf das autonome Nervensystem untersucht. Das Fraunhofer-Institut untersucht die immunologischen Prozesse nach Belastung gesunder Probanden mit Ozon im Rahmen einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie. Unser Institut misst in diesem Kooperationsprojekt Herz-Kreislauf- und autonome Parameter inklusive die direkt abgeleitete sympathische Nervenaktivität unter Ruhebedingungen und während autonomer Belastungstests. Die Daten könnten dazu beitragen, den Zusammenhang zwischen Umweltnoxen, immunologisch-pneumologischen und kardiovaskulären Erkrankungen besser zu verstehen.

Untersuchungen zum Einfluss von Extremalfaktoren

Neben den Erkrankungen des autonomen Nervensystems ist die Adaptation des vegetativen Nervensystems an den Einfluss von Extremalfaktoren ein weiteres Forschungsgebiet der Arbeitsgruppe. Während bei Patienten die Funktion meist erheblich gestört ist, gestattet dieser Ansatz die Untersuchung der physiologisch maximal möglichen Grenzbereiche an gesunden Probanden.

Im Rahmen eines BMBF Projektes untersuchen wir deshalb in Kooperation mit dem Institut für Medikobiologische Probleme, Moskau, Russland, die Veränderungen des Herz-Kreislauf-Systems und seiner autonomen Regulation während Langzeitschwerelosigkeit (>6 Monate) an Bord der internationalen Raumstation (ISS). Dazu wurde ein miniaturisiertes Gerät (Gewicht 200 g) zur autonomen Funktionsdiagnostik entwickelt, das seit März 2007 an Bord der ISS im Einsatz ist.

In enger Kooperation mit dem physiologischen Institut in Split (Kroatien) führen wir Untersuchungen an Elite-Tauchern während Apnoe von mehreren Minuten durch. Dabei kommt es zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems in einer bisher nicht vermuteten Intensität. Es ist anzunehmen, dass derartige Aktivierungen auch im Rahmen von Erkrankungen auftreten, z.B. bei Patienten mit Schlafapnoe, beim Asthma bronchiale und anderen Verlegungen der Atemwege oder auch bei Hirn-

stammkompressionen. Elite-Taucher sind außerdem in der Lage, am Ende einer maximalen Einatmung durch sog. glossopharyngeale Inhalation noch mehr Luft in ihre Lungen zu pressen. Dieses Manöver erlernen auch Patienten, bei denen eine primäre oder sekundäre Schwächung der Atemmuskulatur vorliegt, z.B. bei neuromuskulären Erkrankungen oder hoher Querschnittslähmung. Die Effekte der glossopharyngealen Insufflation auf das Herz-Kreislauf-System und dessen autonome Steuerung sind bisher unzureichend bekannt. Die Ergebnisse könnten für Patienten mit einer Schwächung der Atemmuskulatur wertvoll sein als auch dazu beitragen, Tauchunfälle zu vermeiden.

Weitere Forschungsprojekte

Monitoring von hämodynamischen Parametern und kardiovaskulärer Regulation für eine verbesserte Gesundheitskontrolle der Kosmonauten an Bord der Internationalen Raumstation (ISS)

■ Projektleiter: Tank, Jens (PD Dr. med.); Kooperation: Prof. Dr. Roman M. Baevsky, Roman M. (Prof. Dr. med.), IBMP, Moskau, Rußland; Diedrich, André (Prof. Dr. med.), Department of Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, U.S.A.; Förderung: BMBF Projekt

Blutdruckverhalten bei Diabetes mellitus: Mechanismen parasymphathischer Funktionsstörungen und ihre Auswirkungen auf systemische Hämodynamik, Herzfunktion und autonome Blutdruckregulation

■ Projektleiter: Tank, Jens (PD Dr. med.); Kooperation: Gross, Volkmar (Dr. med. habil.) Max-Delbrück-Zentrum, Berlin-Buch; Förderung: DFG

Sympathikusaktivität und Kreislaufreflexe bei Patienten nach Lungentransplantation, Herztransplantation, nach kombinierter Herz-Lungentransplantation oder mit intrakorporal implantierten Herzunterstützungssystem im Vergleich zu gesunden Probanden

■ Projektleiter: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.), Tank, Jens (PD Dr. med.); Kooperation: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.), Gottlieb, Jens (Dr. med.) Klinik für Pneumologie, Stüber (Prof. Dr. med.), Bara (Dr. med.) Malehsa (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

Bedeutung des I(f)-Schrittmacherstroms für die autonome kardiovaskuläre Regulation beim Menschen

■ Projektleiter: Heusser, Karsten (PD Dr. med.); Kooperation: Schroeder, Christoph (Dr. med.), Experimental Clinical Research Center, Charité Campus-Buch, Roberston, David (Prof. Dr. med.) Department of Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, U.S.A., Furlan, Raffaello (Prof. Dr. med.)

Sympathische Nervenaktivität und Hämodynamik bei Elite-Apnoetauchern: Interaktion von Apnoe und glossopharyngealer Inhalation

■ Projektleiter: Tank, Jens (PD Dr. med.); Kooperation: Dujic, Zeljko (Prof. Dr. med.), Department of Physiology and Biophysics, University of Split School of Medicine, Diedrich, André (Prof. Dr. med.), Department of Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, U.S.A., Schulz-Menger, Jeanette (Prof. Dr. med.), Utz, Wolfgang (Dr. med.), Cardiac MRI Team, HELIOS-Klinikum Berlin

Neue nicht invasive Techniken zur Untersuchung neutrophiler Atemwegsentzündung an einem Ozon-Expositionsmodell

■ Projektleiter: Tank, Jens (PD Dr. med.); Kooperation: Hohfeld, Jens (Prof. Dr. med.), Fraunhofer Institut für Klinische Atemwegsforschung

Charakterisierung des L-Arginin/NO-Stoffwechselweges bei angeborenen Krankheiten

■ Projektleitung: Tsikas, Dimitrios (PD Dr.); Kooperationspartner: Lücke, Thomas (PD Dr.), Pädiatrie; Förderung: DFG

Adipokines as Drug Targets to Combat Adverse Effects of Excess Adipose Tissue (ADAPT)

■ Projektleitung: Engeli, Stefan (Dr. med.); Kooperationspartner: Jürgen Eckel (Prof., Düsseldorf, Koordinator des Gesamtprojekts), Peter Arner (Prof., Stockholm), Dominique Langin (Prof., Toulouse), Karine Clément (Prof., Paris), Vladimir Stich (Prof., Prag), Michael Boschmann (Dr. med., Berlin); Förderung: EU, 7th Framework Programme (HEALTH-F2-2008-201100)

Determinanten und Korrelate der Gewichtszunahme nach erfolgreicher Gewichtsreduktion (Teilprojekt 2 im Verbund „Adipose Target“)

■ Projektleitung: Engeli, Stefan (Dr. med.); Kooperationspartner: Matthias Blüher (Prof., Leipzig, Koordinator des Gesamtprojekts), Michael Boschmann (Dr. med., Berlin), Jochen Spranger (Prof., Berlin); Förderung: BMBF, Kompetenznetz ADIPOSITAS (01GI0830)

An open Label Pilot Study to Determine Interstitial and Tissue Concentrations of Aliskiren and Effects on the Renin-Angiotensin System (RAS) in Fat and Skeletal Muscle of Hypertensive Patients with Abdominal Obesity

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Michael Boschmann (Dr. med., Berlin); Förderung: Novartis Pharma AG

Regulation der Endocannabinoide durch Propofol während der Allgemeinanästhesie

■ Projektleitung: Engeli, Stefan (Dr. med.); Kooperationspartner: Dirk Scheinichen (PD Dr. med., Anästhesie), Matthias Karst (PD Dr. med., Anästhesie), Joachim K. Krauss (Prof., Neurochirurgie); Förderung: Abteilungsmittel MHH

Regulation und metabolische Bedeutung des peripheren Endocannabinoid-Systems

■ Projektleitung: Engeli, Stefan (Dr. med.); Förderung: Abteilungsmittel MHH

Dysfunktion des Noradrenalin-Transporters (NET) als Ursache von Kardiovaskulären Erkrankungen

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Experimental and Clinical Research Center, Charité, Berlin; Förderung: DFG

Influences of stroke location on sympathetic nervous system activity

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Abteilung für Neurologie und Experimental and Clinical Research Center, Charité, Berlin; Förderung: Einzelförderung im IFB Schlaganfall, BMBF

Bedeutung atrialer natriuretischer Peptide für den Stoffwechsel von Fettgewebe und Muskulatur des Menschen

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Experimental and Clinical Research Center, Charité, Berlin; Förderung: DFG

Klinische Forschergruppe 192, Teilprojekt 9: Skeletal Muscle Metabolism in Patients with Familial Partial Lipodystrophy due to Lamin A/C Mutations

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Experimental and Clinical Research Center, Charité, Berlin; Förderung: DFG

Identifizierung metabolischer Risikomarker bei Adipositas

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Experimental and Clinical Research Center, Charité, Berlin; Förderung: BMBF

Effects of aliskiren and amlodipine on the renin -angiotensin system and on lipid/carbohydrate metabolism in fat and skeletal muscle of hypertensive patients with abdominal obesity

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Experimental and Clinical Research Center, Charité, Berlin; Förderung: Novartis Pharma AG

Effect of LAF237 on adipose tissue and skeletal muscle metabolism in obese patients with type 2 diabetes using microdialysis

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Experimental and Clinical Research Center, Charité, Berlin; Förderung: Novartis Pharma AG

Wirkung von Cannabinoid-1 Rezeptorblockade mit Rimonabant auf linksventrikuläre Masse und Funktion bei Patienten mit abdominaler Adipositas

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Experimental and Clinical Research Center, Charité, Berlin; Förderung: Sanofi Aventis

Arzneimittelsicherheit – eine wissenschaftliche Analyse auf Grundlage von Verordnungsdaten

■ Projektleitung: Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schönermark, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: KKH

Analytik und Klinische Pharmakologie des L-Arginin/NO-Stoffwechselweges

■ Projektleitung: Tsikas, Dimitrios (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Thum, Thomas (Dr. med.), Abteilung Kardiologie, Universitätsklinikum Würzburg. Lücke, T. (PD Dr. med.), Abteilung für Pädiatrie der MHH. Probst, I (Prof. Dr. med.) Institut für Biochemie, Georg-August-Universität Göttingen. Jörns, A (Prof. Dr. med.), Lenzen, S (Prof. Dr. med), Institut für Klinische Biochemie der MHH; Förderung: Mittel der Kooperationspartner

Oxidativer Stress

■ Projektleitung: Tsikas, Dimitrios (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Becker, T. (PD Dr. med.), Klempnauer J. (Prof. Dr.), Abteilung für Viszeral- und Transplantationschirurgie der MHH. Lindeman, J (Dr.) Universität Leiden, Holland. Maassen, N (Prof. Dr.), Arbeitsbereich Sportphysiologie/Sportmedizin der MHH. Rossi, R (Dr.), Institute of Evolutionary Biology, Universität Siena, Italien. Mariotti, F. (Dr.) AgroParisTech Nutrition Physiology and Ingestive Behavior, AgroParisTech, Paris, Frankreich. Hohlfeld, JM (Prof. Dr. med), Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin; Förderung: Mittel der Kooperationspartner

Biomarker- und Arzneimittel-Analytik

■ Projektleitung: Tsikas, Dimitrios (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Wrbitzky, R (Prof. Dr. med.), Abteilung für Arbeitsmedizin der MHH. Borlak, J (Prof. Dr.) Institut für Pharmako- und Toxikogenomikforschung, Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Inneres und Sport

Originalpublikationen

Adams F, Boschmann M, Lobsien E, Kupsch A, Lipp A, Franke G, Leisse MC, Janke J, Gottschalk S, Spranger J, Jordan J. Influences of levodopa on adipose tissue and skeletal muscle metabolism in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur. J.Clin.Pharmacol.* 2008;64(9):863-870

Bader M, Rosenberger W, Gutzki FM, Tsikas D. Quantification of N-(3-chloro-2-hydroxypropyl)valine in human haemoglobin as a biomarker of epichlorohydrin exposure by gas chromatography-tandem

mass spectrometry with stable-isotope dilution. *J.Chromatogr.B.Analyt Technol.Biomed.Life.Sci.* 2008;DOI: 10.1016/j.jchromb.2008.11.028

Becker T, Mevius I, de Vries DK, Schaapherder AF, Zu Vilsendorf AM, Klempnauer J, Frölich JC, Tsikas D. The l-arginine/NO pathway in end-stage liver disease and during orthotopic liver and kidney transplantation: Biological and analytical ramifications. *Nitric Oxide* 2009;20(1):61-67

- Beckmann B, Gutzki FM, Tsikas D. Sensitivity enhancement of a GC-MS/MS method for asymmetric dimethylarginine (ADMA) by plasma ultrafiltrate reduction. *Anal.Biochem.* 2008;372(2):264-266
- Bernateck M, Karst M, Eberhard S, Vivell W, Fischer MJ, Stichtenoth DO. Placebotherapie : Analyse von Umfang und Erwartung in einer Klinik der Maximalversorgung. *Schmerz* 2009;23(1):47-56
- Birkenfeld AL, Budziarek P, Boschmann M, Moro C, Adams F, Franke G, Berlan M, Marques MA, Sweep FC, Luft FC, Lafontan M, Jordan J. Atrial natriuretic peptide induces postprandial lipid oxidation in man. *Diabetes* 2008;57(12):3199-3204
- Boschmann M, Engeli S, Dobberstein K, Budziarek P, Strauss A, Boehnke J, Sweep FC, Luft FC, He Y, Foley JE, Jordan J. Dipeptidyl-Peptidase-IV Inhibition Augments Postprandial Lipid Mobilization and Oxidation in Type 2 Diabetic Patients. *J.Clin. Endocrinol.Metab.* 2009;94(3):846-852
- Clajus C, Becker JU, Stichtenoth DO, Wortmann J, Schwarz A, Kielstein JT. Acute kidney injury due to deferoxamine in a renal transplant patient. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2008;23(3):1061-1064
- da Costa-Goncalves AC, Tank J, Plehm R, Diedrich A, Todiras M, Gollasch M, Heuser A, Wellner M, Bader M, Jordan J, Luft FC, Gross V. Role of the multidomain protein spinophilin in blood pressure and cardiac function regulation. *Hypertension* 2008;52(4):702-707
- Dujic Z, Ivancev V, Heusser K, Dzamonja G, Palada I, Valic Z, Tank J, Obad A, Bakovic D, Diedrich A, Joyner MJ, Jordan J. Central chemoreflex sensitivity and sympathetic neural outflow in elite breath-hold divers. *J.Appl.Physiol.* 2008;104(1):205-211
- Engeli S, Heusser K, Janke J, Gorzelniak K, Batkai S, Pacher P, Harvey-White J, Luft FC, Jordan J. Peripheral endocannabinoid system activity in patients treated with sibutramine. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(5):1135-1137
- Fraccarollo D, Widder JD, Galuppo P, Thum T, Tsikas D, Hoffmann M, Ruetten H, Ertl G, Bauersachs J. Improvement in left ventricular remodeling by the endothelial nitric oxide synthase enhancer AVE9488 after experimental myocardial infarction. *Circulation* 2008;118(8):818-827
- Frank H, Heusser K, Geiger H, Fahlbusch R, Naraghi R, Schobel HP. Temporary Reduction of Blood Pressure and Sympathetic Nerve Activity in Hypertensive Patients After Microvascular Decompression. *Stroke* 2009;40(1):47-51
- Goncalves AC, Tank J, Diedrich A, Hilzenderger A, Plehm R, Bader M, Luft FC, Jordan J, Gross V. Diabetic hypertensive leptin receptor-deficient db/db mice develop cardioregulatory autonomic dysfunction. *Hypertension* 2009;53(2):387-392
- Gross V, Tank J, Partke HJ, Plehm R, Diedrich A, da Costa Goncalves AC, Luft FC, Jordan J. Cardiovascular autonomic regulation in Non-Obese Diabetic (NOD) mice. *Auton.Neurosci.* 2008;138(1-2):108-113
- Hamwi I, Picksak G, Stichtenoth DO. Akzidentielle Paracetamol-Überdosierung. *Med.Monatsschr. Pharm.* 2008;31(6):224-225
- Haufe S, Wiesner S, Engeli S, Luft FC, Jordan J. Influences of Normobaric Hypoxia Training on Metabolic Risk Markers in Human Subjects. *Med.Sci.Sports Exerc.* 2008;DOI: 10.1249/MSS.0b013e31817f1988
- Jordan J, Greenway FL, Leiter LA, Li Z, Jacobson P, Murphy K, Hill J, Kler L, Aftring RP. Stimulation of cholecystokinin-A receptors with G1181771X does not cause weight loss in overweight or obese patients. *Clin.Pharmacol.Ther.* 2008;83(2):281-287

- Kressel G, Trunz B, Bub A, Hülsmann O, Wolters M, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, Hahn A. Systemic and vascular markers of inflammation in relation to metabolic syndrome and insulin resistance in adults with elevated atherosclerosis risk. *Atherosclerosis* 2009;202(1):263-271
- Leifke E, Kinzel M, Tsikas D, Gooren L, Frölich JC, Brabant G. Effects of normalization of plasma testosterone levels in hypogonadal men on plasma levels and urinary excretion of asymmetric dimethylarginine (ADMA). *Horm.Metab.Res.* 2008;40(1):56-59
- Lücke T, Kanzelmeyer N, Chobanyan K, Tsikas D, Franke D, Kemper MJ, Ehrich JH, Das AM. Elevated asymmetric dimethylarginine (ADMA) and inverse correlation between circulating ADMA and glomerular filtration rate in children with sporadic focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Nephrol. Dial.Transplant.* 2008;23(2):734-740
- Moldovanova I, Schroeder C, Jacob G, Hiemke C, Diedrich A, Luft FC, Jordan J. Hormonal influences on cardiovascular norepinephrine transporter responses in healthy women. *Hypertension* 2008;51(4):1203-1209
- Pham VV, Stichtenoth DO, Borlak J. Graft rejection: pharmacogenetic analysis or drug anamnesis? *Br.J.Clin.Pharmacol.* 2008;65(6):959-960
- Raupach T, Bahr F, Herrmann P, Luethje L, Heusser K, Hasenfuss G, Bernardi L, Andreas S. Slow breathing reduces sympathoexcitation in COPD. *Eur. Respir.J.* 2008;32(2):387-392
- Schroeder C, Heusser K, Tank J, Diedrich A, Luft FC, Jordan J. The Valsalva maneuver: screening for drug-induced baroreflex dysfunction. *Clin.Auton. Res.* 2008;19(1):32-38
- Stempel S, Schroeder C, Hemmersbach R, Boese A, Tank J, Diedrich A, Heer M, Luft FC, Jordan J. Norepinephrine transporter inhibition alters the hemodynamic response to hypergravitation. *J.Appl.Physiol.* 2008;104(3):756-760
- Tank J, Heusser K, Diedrich A, Hering D, Luft FC, Busjahn A, Narkiewicz K, Jordan J. Influences of Gender on the Interaction between Sympathetic Nerve Traffic and Central Adiposity. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2008;93(12):4974-4978
- Tsikas D, Chobanyan K. Pitfalls in the measurement of tissue DDAH activity: is DDAH sensitive to nitrosative and oxidative stress? *Kidney Int.* 2008;74(7):969; author reply 969-70
- Warnecke A, Luessen P, Sandmann J, Ikic M, Rossa S, Gutzki FM, Stichtenoth DO, Tsikas D. Application of a stable-isotope dilution technique to study the pharmacokinetics of human (15)N-labelled S-nitrosoalbumin in the rat: Possible mechanistic and biological implications. *J.Chromatogr.B. Analyt Technol. Biomed. Life. Sci.* 2008; DOI: 10.1016/j.jchromb.2008.11.035

Übersichtsarbeiten

- Engeli S. Dysregulation of the endocannabinoid system in obesity. *J.Neuroendocrinol.* 2008;20 Suppl 1:110-115
- Engeli S. Peripheral metabolic effects of endocannabinoids and cannabinoid receptor blockade. *Obesity Facts* 2008;1:8-15
- Hamwi I, Stichtenoth DO, Picksak G. Calcium gegen Osteoporose trotz Calciumoxalat-Nierensteinen? *Med.Monatsschr.Pharm.* 2008;31(11):434-435
- Jordan J. Sluggish genes and hypertension. *J.Hypertens.* 2008;26(11):2093-2095
- Passie T, Halpern JH, Stichtenoth DO, Emrich

HM, Hintzen A. The pharmacology of lysergic Acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci. Ther.* 2008;14(4):295-314

Picksak G, Lichtinghagen R, Alz H, Stichtenoth DO. Optimierung der Patientenbehandlung durch Individualisierung der Therapie mit Psychopharmaka. *Krankenhauspharmazie* 2008;29(2):50-54

Picksak G, Stichtenoth DO. Rimonabant in der Frühschwangerschaft? Ein Lehrbeispiel zur Arzneimitteltherapie bei Frauen im gebärfähigen Alter. *Med.Monatsschr.Pharm.* 2008;31(3):107-108

Rasche-Schürmann CC, Picksak G, Stichtenoth DO. Creatine kinase increase under simvastatin-therapeutic consequences? *Med.Monatsschr.Pharm.* 2008;31(1):25-27

Teichert M, Lür AK, Stichtenoth DO. Geben oder nicht geben? Zur Indikationsstellung für CSE-Hemmer („Statine“). *Med.Monatsschr.Pharm.* 2008;31(5):184-185

Tsikas D. A critical review and discussion of analytical methods in the L-arginine/nitric oxide area of basic and clinical research. *Anal.Biochem.* 2008;379(2):139-163

Tsikas D. Determination of asymmetric dimethylarginine in biological fluids: a paradigm for a successful analytical story. *Curr.Opin.Clin.Nutr. Metab.Care* 2008;11(5):592-600

Buchbeiträge, Monografien

Bader M, Rosenberger W, Wrbitzky R, Gutzki FM, Tsikas D, Stichtenoth DO. Biomonitoring von Einsatzkräften nach akzidenteller Exposition gegenüber Epichlorhydrin: Ergebnisse und Risikoabschätzung. In: Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Baur X, International Commission on Occupational Health.

[Hrsg.]: Dokumentation, 48. Wissenschaftliche Jahrestagung : Satellitensymposium zu aktuellen europäischen Themen der Arbeitsmedizin und ICOH Satellitenworkshop.-Aachen: Geschäftsstelle der DGAUM e. V., 2008.-S.471-474

Abstracts

2008 wurden 33 Abstracts publiziert.

Promotionen

Chobanyan, Kristine: Entwicklung, Validierung und Anwendung von GC/MS-Methoden für die Bestimmung der DDAH-Aktivität in vitro und in vivo: Evaluierung der Bedeutung von S-Nitrosothiolen als potentielle Inhibitoren der DDAH-Aktivität.

Sabau, Ruxandra; Prometheus“ Modell eines Expertensystems zur individuellen Arzneimitteldosierung.

Brockschnieder, Bertram: Prometheus“ Modell eines Expertensystems zur individuellen Arzneimitteldosierung.

Lachmuth, Jessica Y.: Die APAV-Pilotstudie: L-Arginin bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

Master

Eberhard, Sveja: Placebo-Therapie an einer Klinik der Supramaximalversorgung.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Tank, Jens (PD Dr. med.): Reviewer Tätigkeit für: Hypertension, Clinical Autonomic Research, American Journal of Physiology, Circulation, Journal of Autonomic Neurosciences, Journal of Hypertension. Mitglied des Editorial Board bei Clinical Autonomic Research; Stellvertretender Ausschußvorsitzender bei der Landesethikkommission Berlin.

Tsikakos, Dimitrios (PD Dr.): Editor: Journal of Chromatography B; Editorial Board: Analytical Biochemistry; Current Pharmaceutical Analysis. Fachgutachter für: Analytical Chemistry; Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Clinical Chemistry; Free Radical Biology, Nitric Oxide, Talanta, Journal of Chromatography A.

Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr. med.): Editorial Board: Clin Pharmacol Ther; Fachgutachter für: Archives of Toxicology, Arthritis Research and Therapy, Drug Evaluations, DMW, European J Pharmaceutical Sci, Exp Op Drug Metab Tox, Exp Op Pharmacol u.a.; Mitglied der Landesethikkommission Niedersachsen.

Engeli, Stefan (Dr. med.): Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Adipositas-Gesellschaft; Mitglied des Editorial Boards von ObesityFacts; Mitglied der Ethik-Kommission der MHH.

Jordan, Jens (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied: Hypertension, Blood Pressure, Journal of Hypertension, American Journal of Physiology Regulatory; Associate Editor: Clinical Autonomic Research; Vorstandsmitglied: Arbeitsgemeinschaft Autonomes Nervensystem, European Federation of Autonomic Societies (EFAS), American Autonomic Society, Founding Member and Chair, Working Group on Obesity, European Society of Hypertension; Mitglied der Ethik-Kommission der MHH, Außerordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

Institut für Pharmakologie

■ **Direktor: Prof. Dr. Karl Resch** (bis 14.09.2008)

■ **Direktor: Prof. Dr. Roland Seifert** (ab 15.09.2008)

Tel.: 0511-532-2805 • E-Mail: seifert.roland@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover.de/213.html>

Forschungsprofil

Nach einer fast zweijährigen Interimsphase wurde am Institut für Pharmakologie der MHH die Nachfolge von Herrn Prof. Dr. Klaus Resch geklärt: Am 15. 9. 2008 trat Herr Prof. Dr. Roland Seifert, ehemals Lehrstuhlinhaber für Pharmakologie und Toxikologie an der Universität Regensburg, seinen Dienst als Direktor des Instituts für Pharmakologie der MHH an. Der bisherige Forschungsschwerpunkt des Instituts für Pharmakologie lag auf dem Gebiet der Immunpharmakologie und Signaltransduktion. Dieser Forschungsschwerpunkt des Instituts, der exzellent in das Gesamtforschungskonzept der MHH passt, wird unter der neuen Institutsleitung fortgeführt und weiterentwickelt. Lag der Forschungsschwerpunkt des Instituts bisher eher auf dem Gebiet der Tyrosinkinase-gekoppelten Zytokinrezeptoren, so wird nun eine Schwerpunktverlagerung auf die über G-Protein-gekoppelten Histaminrezeptoren sowie bakterielle Adenylylzyklase (AC)-Toxine erfolgen.

Forschungsschwerpunkt 1: Histamin H₄-Rezeptor (H₄R). Histamin spielt als Entzündungsmediator in der Pathogenese allergischer Erkrankungen wie der Rhinitis, der Konjunktivitis und des Asthma bronchiale eine entscheidende Rolle. Es ist gut bekannt, dass H₁R-Antagonisten die Symptome dieser Allergien, insbesondere des Asthmas, nur unvollständig unterdrücken können. Vor einigen Jahren wurde nun ein neuer Histaminrezeptor, der H₄R, kloniert. Es stellte sich heraus, dass dieser Rezeptor insbesondere in Zellen des Immunsystems exprimiert wird. Daher stellen H₄R-Antagonisten eine hochinteressante neuartige Klasse von Arzneistoffen zur Behandlung von Allergien und Autoimmunerkrankungen dar. Am Institut für Pharmakologie werden derzeit in vivo-Tiermodelle für das Asthma bronchiale, den Lupus erythematoses, die Colitis ulcerosa und die rheumatoide Arthritis etabliert, um die Rolle des H₄R bei diesen Erkrankungen besser als bisher verstehen zu lernen. Diese Untersuchungen werden von Herrn PD Dr. Detlef Neumann geleitet. Integraler Bestandteil dieses Forschungsschwerpunktes ist eine enge Zusammenarbeit mit der medizinisch-chemisch ausgerichteten Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Armin Buschauer der Universität Regensburg, die uns selektive Histaminrezeptorliganden zur Verfügung stellt, sowie den pathophysiologisch ausgerichteten Arbeitsgruppen von Prof. Dr. Thomas Werfel (Klinik für Dermatologie, MHH) und Prof. Dr. Wolfgang Bäumer (Institut für Pharmakologie und Pharmazie, Tierärztliche Hochschule Hannover).

Forschungsschwerpunkt 2: Bakterielle AC-Toxine. ACs katalysieren die Umwandlung von ATP in den Second Messenger cAMP und spielen in der Regulation vieler physiologischer Zellfunktionen eine essentielle Rolle. Pathogene Bakterien wie *Bacillus anthracis*, *Bordetella pertussis* und *Pseudomonas aeruginosa* nutzen AC-Signaltransduktionswege aus, indem sie AC-Toxine produzieren, die mit sehr

hoher Aktivität cAMP produzieren und damit die Funktionen von Zellen des Immunsystems hemmen. Am Institut für Pharmakologie werden derzeit zelluläre Modelle zur Analyse von Toxinwirkungen aufgebaut. Ferner suchen wir nach neuen AC-Toxinen in humanpathologisch relevanten Bakterien wie *Helicobacter pylori*, Mykobakterien sowie Clostridien. Hierbei spielt insbesondere die Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Ingo Just vom Institut für Toxikologie der MHH eine Rolle. Ein weiterer wichtiger Aspekt in diesem Forschungsschwerpunkt ist die Entwicklung von Nukleotid-basierten Toxin-Inhibitoren, die in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Burkhard König vom Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg erfolgt. Toxin-Inhibitoren können therapeutisch vor allem bei Toxinämie sowie Antibiotikaresistenz eingesetzt werden. Schließlich entwickelt das Institut für Pharmakologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Volkhard Kaever sensitive massenspektrometrische Verfahren zum Nachweis zyklischer Nukleotide in biologischen Matrices.

Forschungsprojekte

Molekularanalyse des Adenylzyklasetoxins von *Bacillus anthracis*, Ödemfaktor

Das Sporen-bildende Bakterium *Bacillus anthracis* stellt die Ursache des Milzbrandes dar. Der Milzbrand kann sich in kutanen, pulmonalen, gastrointestinalen und kutanen Formen manifestieren und verläuft in vielen Fällen tödlich. Die Infektion des Menschen erfolgt vor allem in ländlichen Gebieten von Entwicklungsländern über Tiere bzw. Tierprodukte. Wegen der hohen Resistenz der Sporen gegen Umwelteinflüsse wird *Bacillus anthracis* auch als Bioterrorismuswaffe missbraucht. Die hohe Letalität von *Bacillus anthracis*-Infektionen beruht vor allem auf der Wirkung von drei Toxinen, dem Protektiven Antigen (PA), dem Lethalfaktor (LF) und dem Ödemfaktor (EF).

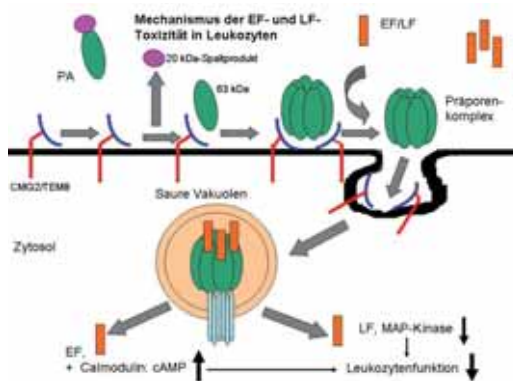


Abb. 1

Abbildung 1 zeigt den Wirkungsmechanismus der Toxine in Leukozyten [Abbildung 1]. Nach Bindung an einen spezifischen Membranrezeptor wird vom PA eine 20 kDa-Untereinheit proteolytisch abgespalten. Daraufhin kommt es zur Heptamerisierung von PA. Anschließend können EF oder LF an das PA-Heptamer binden; der sogenannte Präporenkomplex wird gebildet. Nach Internalisierung in saure Vakuolen werden EF und LF pH-abhängig ins Zytosol freigesetzt. LF hemmt die Mitogen-aktivierte

Kinase, und EF stimuliert nach Bindung an Calmodulin die cAMP-Produktion massiv. In Kombination führen beide Mechanismen zu einer Hemmung der Leukozytenfunktion, wodurch die Vermehrung der Bacillus anthracis-Bakterien begünstigt wird.

Zwar ist Bacillus anthracis gegenüber zahlreichen Antibiotika empfindlich, aber gegen die Toxinämie mit nachfolgender Hemmung der Leukozytenfunktion sind die Antibiotika wirkungslos. Daher wäre es sinnvoll, potente Toxininhibitoren in den Händen zu haben.

Die Arbeitsgruppe Seifert beschäftigt sich schon seit vielen Jahren mit AC-Inhibitoren. In Vorarbeiten zeigte die Arbeitsgruppe, dass Nukleotide, die an der 2'(3')-O-Ribosyl-Position mit einer fluoreszierenden N-Methylantraniloyl (MANT)-Gruppe verestert sind, potente Inhibitoren von Mammalia-ACs sind [Abbildung 2]. Es zeigte sich außerdem, dass strukturell unterschiedliche MANT-Nukleotide verschiedene AC-Isoenzyme differentiell hemmen. Aus diesen Befunden kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass es prinzipiell möglich ist, potente und AC-Isoform-selektive Inhibitoren zu entwickeln und somit bestimmte ACs und damit Zellfunktionen gezielt zu hemmen.

Hemmung der AC-Aktivität von EF durch (MANT)-Nukleotide

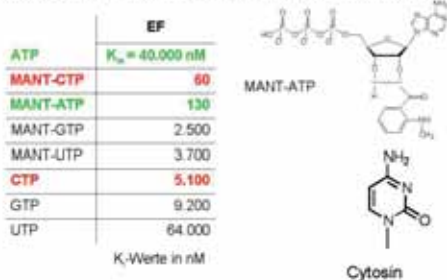


Abb. 2

Um dem Ziel der Entwicklung potenter und selektiver AC-Inhibitoren näher zu kommen, begann die Arbeitsgruppe Seifert vor einigen Jahren eine interdisziplinäre Kooperation: Herr Prof. Dr. Wei-Jen Tang (University of Chicago, IL, USA) stellte uns EF sowie verschiedene EF-Mutanten zur Verfügung. Inzwischen exprimieren und reinigen wir die Toxine selber in unserer Arbeitsgruppe. In der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Burkhard König (Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg) wurde eine Reihe von MANT-Nukleotiden synthetisiert, und Herr Prof. Dr. Stefan Dove (Lehrstuhl für Medizinische Chemie II der Universität Regensburg) führt molekulare Modelling-Untersuchungen auf der Basis von existierenden EF-Kristallstrukturen sowie pharmakologischen und fluoreszenzspektroskopischen Daten durch. In diesen Untersuchungen zeigte sich, dass EF eine ungewöhnlich hohe Selektivität für die Base Cytosin im Vergleich zu anderen Pyrimidin- und Purinbasen besitzt. Dies zeigt sich darin, dass das MANT-CTP die katalytische AC-Aktivität von EF mit höherer Potenz als die entsprechenden Adenin-, Guanin- und Uracilnukleotide hemmte (Abbildung 2). Unter den nicht-substituierten natürlich vorkommenden Nucleosid 5'-triphosphaten zeigte das CTP ebenfalls die höchste Affinität für EF. Es zeigte sich aber auch, dass die MANT-Gruppe die Affinität der Nukleotide für EF ganz entscheidend steigert. Dies liegt an hydrophoben Wechselwirkungen der MANT-Gruppe mit Phenylalanin-586 des Toxins. Durch die Kombination von enzymologischen, fluoreszenzspektroskopischen und kristallografischen Untersuchungen konnten wir ein Modell der Interaktion von EF mit MANT-CTP entwickeln

[Abbildung 3]. Das Modell zeigt, dass das MANT-CTP mit allen strukturellen Komponenten (Nukleobase, MANT-Gruppe und Triphosphatkette) exzellent in das katalytische Zentrum von EF passt. Da nun Cytidinnukleotide eine geringere Affinität für Mammalia-ACs als für EF besitzen, besteht somit nun eine hervorragende Basis für die Entwicklung potenter und selektiver EF-Inhibitoren.

Hinsichtlich der zukünftigen Synthese von EF-Inhibitoren werden unterschiedliche Strategien verfolgt. Ein Ansatz besteht darin, den Substituenten an der 2'(3')-O-Ribosyl-Position systematisch zu variieren. Eine weitere wichtige Strategie besteht darin, die Isomerisierung des Substituenten an der 2'- und 3'-Position zu verhindern. Dies kann zum einen durch eine im Vergleich zur Veresterung stabilere Carbamylierung erfolgen oder zum anderen durch Deletion der 2'-OH- oder der 3'-OH-Gruppe. In Untersuchungen mit den entsprechenden 2'- und 3'-MANT-ATP-Derivaten konnten wir bereits zeigen, dass man unterschiedliche Inhibitorpotenzen sowie Fluoreszenzsignale bei Interaktion mit EF erzielen kann.

Eine weitere wichtige Herausforderung besteht darin, Zellmembran-permeable EF-Inhibitoren zu erhalten. Abbildung 2 zeigt, dass die MANT-Nukleotide sehr hydrophile Moleküle darstellen, die keinesfalls die Plasmamembran durchdringen können. Eine Möglichkeit, Nukleotide in Zellen zu schleusen, besteht darin, die negativen Ladungen der Phosphatgruppen mit Zinkzyklenkomplexen zu neutralisieren und somit Membrangängigkeit zu erzielen. Eine andere Möglichkeit besteht darin, Pronukleotide zu synthetisieren, d. h. Nucleosid 5'-Monophosphate, in denen die negativen Ladungen des Phosphats durch Ester neutralisiert werden. Aus dem Bereich der Entwicklung von antiviralen Pharmaka weiß man bereits, dass dieser Ansatz sehr gut funktioniert.

Bindung von MANT-CTP an das katalytische Zentrum von EF

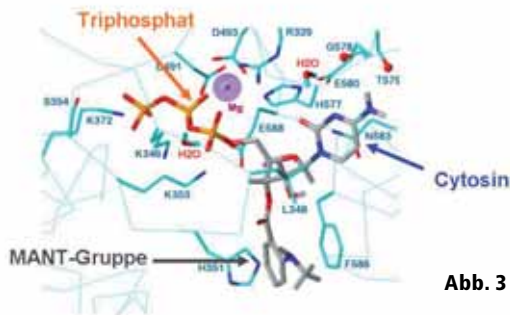


Abb. 3

Die unerwarteten Ergebnisse bezüglich der hohen Affinität von EF für Cytidinnukleotide werfen auch die Frage auf, ob EF außer ATP auch CTP als Substrat umsetzt und so die Bildung von zyklischem Cytidinmonophosphat (cCMP) katalysiert. Mittels massenspektrometrischer Untersuchungen wurde bereits die Existenz von cCMP in Mammaliagewebe dokumentiert; allerdings weiß man über die genaue Funktion von cCMP nur sehr wenig. Wir werden deshalb in zukünftigen Untersuchungen der Frage nachgehen, inwiefern EF neben AC-Aktivität auch Cytidylylzyklase (CC)-Aktivität besitzt. Falls dies der Fall wäre, so hätten wir dann ein exzellentes Werkzeug in den Händen, um die (patho)physiologische Funktion von cCMP aufklären zu können. Da die zellulären Konzentrationen von cCMP voraussichtlich

sehr gering sein werden, ist es erforderlich, hochsensitive und spezifische cCMP-Nachweisverfahren zu entwickeln. Unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Volkhard Kaefer entwickeln wir derzeit entsprechende HPLC-Massenspektrometrieverfahren.

Obwohl es zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht klar ist, ob EF andere enzymatische Aktivitäten als eine AC-Aktivität besitzt, so weiß man doch, dass bestimmte bakterielle AC-Toxine in Zellen biologische Wirkungen auslösen, die nicht ohne weiteres mit einem Anstieg der zellulären cAMP-Konzentration erklärt werden können. Wir werden deshalb auch die Wirkungen von EF in Leukozyten mit den Wirkungen anderer cAMP-erhöhender Substanzen wie Zellmembran-gängigen cAMP-Analoga sowie Aktivatoren von Mammalia-ACs wie Diterpenen und Phosphodiesterase-Inhibitoren vergleichen.

Obwohl die Infektion mit *Bacillus anthracis* zumindest in Deutschland derzeit keine Rolle spielt, ist das EF-Toxin wegen seiner extrem hohen katalytischen Aktivität ein exzellentes Modell für bakterielle AC-Toxine allgemein. Wir betrachten daher die Arbeiten mit EF vor allem auch als Vorarbeiten, um später mit ACs von humanpathologisch wichtigeren Bakterien wie *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* und *Pseudomonas aeruginosa* zu arbeiten. Diese Forschungsarbeiten sollen dann in einen größeren Forschungsverbund über bakterielle Toxine integriert werden, in dem insbesondere die Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Ingo Just vom Institut für Toxikologie der MHH eine große Rolle spielen wird. Außerdem ist eine intensive Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Ulrich Kalinke vom Twincore (MHH und Helmholtz-Zentrum) geplant.

Zusammenfassend ist es uns bereits gelungen, potente und selektive EF-Inhibitoren zu entwickeln. Diese Inhibitoren stellen wichtige Werkzeuge zur Aufklärung von Toxinfunktionen und die Grundlage für die Entwicklung neuer Antitoxinpharmaka dar. Langfristig sollen die Toxinforschungsprojekte des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie der MHH integriert werden, um so die Basis für einen gemeinsamen Forschungsschwerpunkt zu bilden.

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: König, Burkhard (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg; Tang, Wei-Jen (PhD), University of Chicago, IL, USA; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Signaltransduktion beim Lesch-Nyhan-Syndrom

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Erdorf, Miriam, Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Regensburg; Jinnah Hyder (MD PhD), Emory University, Atlanta, GA, USA; Förderung: Lesch-Nyhan Children's Research Foundation

Mechanismen der Clozapin-induzierten Agranulozytose

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Heidrun Appl, Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Regensburg; Förderung: Lesmüller-Stiftung

Molekularanalyse des Histamin H4-Rezeptors

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schneider, Erich (Dr. rer. nat.), Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Regensburg; Buschauer, Armin (Prof. Dr. rer. nat.), Lehrstuhl für Medizinische Chemie II, Universität Regensburg; Förderung: DFG

Adenylylzyklase-Hemmung durch fluoreszierende Nukleotide

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Burkhard König (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg; Stephen Sprang (PhD), University of Montana, Missoula, MT, USA; Förderung: DFG

Molekulare Mechanismen der ICOS-Korezeptor-induzierten Signalübermittlung in T-Lymphozyten

■ Projektleitung: Szamel, Marta (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Massenspektrometrische Analyse endogener Metabolite (Targeted Metabolomics)

■ Projektleitung: Kaever, Volkhard (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.), Klinische Immunologie; Koal, Therese (Dr. rer. nat.) - Fa. Biocrates, Innsbruck

Funktion von IL-18 im murinen Asthma

■ Projektleitung: Neumann, Detlef (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Tschernig, Thomas (Prof. Dr. med.), Anatomie; Braun, Armin (PD Dr. rer. nat.), Fraunhofer ITEM

Phosphorylierungen in der IRAK-1 Todesdomäne?

■ Projektleitung: Neumann, Detlef (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Martin, Michael (Prof. Dr. rer. nat.), Immunologie, JLU Gießen

Analyse der IRAK-1 - IRF5 Interaktion

■ Projektleitung: Neumann, Detlef (PD Dr. rer. nat.)

Gastrische Zell-Linien als Ersatz für native Magendrüsenzellen zur Untersuchung der Säuresekretion unter Berücksichtigung präklinischer Studien

■ Projektleitung: Fähmann, Michael (PD Dr. rer. nat.); Förderung: BfR/ZEBET (Berlin)

Originalpublikationen

- Bakker H, Routier F, Ashikov A, Neumann D, Bosch D, Gerardy-Schahn R. A CMP-sialic acid transporter cloned from *Arabidopsis thaliana*. *Carbohydr. Res.* 2008;343(12):2148-2152
- Burkhardt O, Hafer C, Langhoff A, Kaefer V, Kumar V, Welte T, Haller H, Fliser D, Kielstein JT. Pharmacokinetics of ertapenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing extended daily dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24(1):267-271
- Deters M, Knochenwefel H, Lindhorst D, Koal T, Meyer HH, Hänsel W, Resch K, Kaefer V. Different curcuminoids inhibit T-lymphocyte proliferation independently of their radical scavenging activities. *Pharm. Res.* 2008;25(8):1822-1827
- Fährmann M. Targeting Protein Kinase C (PKC) in Physiology and Cancer of the Gastric Cell System. *Curr. Med. Chem.* 2008;15(12):1175-1191
- Fährmann M, Honisch S, Kaufhold MA, Leitges M, Beil W. Stringent time-dependent transregulation of calcium calmodulin kinase II (CaMKII) is implicated in anti-apoptotic control. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.* 2008;1783(2):214-223
- Fiedler HP, Bruntner C, Riedlinger J, Bull AT, Knutson G, Goodfellow M, Jones A, Maldonado L, Pathom-aree W, Beil W, Schneider K, Keller S, Süßmuth RD. Proximicin A, B and C, novel aminofuran antibiotic and anticancer compounds isolated from marine strains of the actinomycete *Verrucospora*. *J. Antibiot. (Tokyo)* 2008;61(3):158-163
- Hartwig C, Constabel H, Neumann D, Gerd Hoymann H, Tschernig T, Behrens GM. Impact of boosting for the strength of asthma parameters and dendritic cell numbers in a C57BL/6 model of allergic airway inflammation. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2008;60(6):425-434
- Hartwig C, Tschernig T, Mazzega M, Braun A, Neumann D. Endogenous IL-18 in experimentally induced asthma affects cytokine serum levels but is irrelevant for clinical symptoms. *Cytokine* 2008;42(3):298-305
- Hoffmann E, Ashouri J, Wolter S, Doerrie A, Dittrich-Breiholz O, Schneider H, Wagner EF, Troppmair J, Mackman N, Kracht M. Transcriptional regulation of EGR-1 by the Interleukin-1-JNK-MKK7-cJUN pathway. *J. Biol. Chem.* 2008;283(18):12120-12128
- Kaufhold MA, Krabbenhöft A, Song P, Engelhardt R, Riederer B, Fährmann M, Klöcker N, Beil W, Manns M, Hagen SJ, Seidler U. Localization, trafficking, and significance for acid secretion of parietal cell Kir4.1 and KCNQ1 K⁺ channels. *Gastroenterology* 2008;134(4):1058-1069
- Neumann D, Kollwe C, Pich A, Cao P, Resch K, Martin MU. Threonine 66 in the death domain of IRAK-1 is critical for interaction with signaling molecules but is not a target site for autophosphorylation. *J. Leukoc. Biol.* 2008;84(3):807-813
- Nickl K, Gardner EE, Geiger S, Heilmann J, Seifert R. Differential coupling of the human cannabinoid receptors hCB(1)R and hCB(2)R to the G-protein Galpha(i2)beta(1)gamma(2). *Neurosci. Lett.* 2008;447(1):68-72
- Rohdewald P, Beil W. In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* growth and adherence to gastric mucosal cells by Pycnogenol((R)). *Phytother. Res.* 2008;22(5):685-688
- Schneider K, Keller S, Wolter FE, Röglin L, Beil W, Seitz O, Nicholson G, Bruntner C, Riedlinger J, Fiedler HP, Süßmuth RD. Proximicins A, B, and C-antifuran analogues of netropsin from the marine actinomycete *Verrucospora* induce upregulation

of p53 and the cyclin kinase inhibitor p21. *Angew. Chem.Int.Ed Engl.* 2008;47(17):3258-3261

Schöffski O, Kostev K, Beil W. Valide Kosten-Nutzenbewertung im Gesundheitssystem - Fehlsteuerung vermeiden durch Abbildung der Versorgungswirklichkeit (eine „Real-World“-Studie am Beispiel der Refluxerkrankung). *Gesundh.ökon. Qual.manag.* 2008;13(04):228-233

Sommer PS, Almeida RC, Schneider K, Beil W, Süßmuth RD, Fiedler HP. Nataxazole, a New Benzoxazole Derivative with Antitumor Activity Produced by *Streptomyces* sp. Tu 6176. *J.Antibiot.(Tokyo)* 2008;61(11):683-686

Tschernig T, Neumann D, Pich A, Dorsch M, Pabst R. Experimental bronchial asthma - the strength of the species rat. *Curr.Drug Targets* 2008;9(6):466-469

Warnecke G, Hutchinson JA, Riquelme P, Kruse B, Thissen S, Avsar M, Zehle G, Steinkamp T, Peters C, Baumann R, Gövert F, Ungefroren H, Länger F, Simon AR, Karstens JH, Kaefer V, Haverich A, Fändrich F, Strüber M. Postoperative intravenous infusion of donor-derived transplant acceptance-inducing cells as an adjunct immunosuppressive therapy in a porcine pulmonary allograft model. *Transpl.Int.* 2009;22(3):332-341

Wolter S, Doerrie A, Weber A, Schneider H, Hoffmann E, von der Ohe J, Bakiri L, Wagner EF, Resch K, Kracht M. c-Jun controls histone modifications, NF- κ B recruitment and RNA polymerase II function to activate the *ccl2* gene. *Mol.Cell.Biol.* 2008;28(13):4407-4423

Buchbeiträge, Monografien

Kaefer V, Szamel M. Immunosuppressive Agents. In:Offermanns S, Rosenthal W. [Hrsg.]:*Encyclopedia of Molecular Pharmacology*.-2. Aufl.-Berlin, Heidelberg:Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2008.-S.618-622

Martin M, Resch K. Immune Defense. In:Offermanns S, Rosenthal W. [Hrsg.]:*Encyclopedia of Molecular Pharmacology*.-2. Aufl.-Berlin, Heidelberg:Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2008.-S.612-617

Resch K. Autoimmune Diseases. In:Offermanns S, Rosenthal W. [Hrsg.]:*Encyclopedia of Molecular Pharmacology*.-2. Aufl.-Berlin, Heidelberg:Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2008.-S.238-242

Resch K, Martin M. Allergy. In:Offermanns S, Rosenthal W. [Hrsg.]:*Encyclopedia of Molecular Pharmacology*.-2. Aufl.-Berlin, Heidelberg:Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2008.-S.58-64

Abstracts

2008 wurden 8 Abstracts publiziert.

Promotionen

Renger, Isabell (Dr. med.): Translationsregulation des Transkriptionsfaktors NRF: Strukturelle und funktionelle Charakterisierung von NRF-IRES.

Sascha Rother (Dr. rer. nat.): Regulation der Phosphorylierung des NF-kappaB reprimierenden Faktors (NRF).

Diplome

Grönninger, Elke (Dipl.-Biochem.): Funktionelle Untersuchungen zur Adipogenese mittels siRNA-Transfektionstechnik.

Rauch, Kerstin Yvonne (Dipl.-Biochem.): Erkennung von Arzneimittelinteraktionen beim Therapeutischen Drug Monitoring immunsuppressiver Pharmaka mittels Massenspektrometrie.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Seifert, Roland (Prof. Dr. med.): Associate Editor, *Journal of Pharmacology and Experimental*

Therapeutics; Gutachter für Organisationen der Forschungsförderung (Deutsche Forschungsgemeinschaft, National Institutes of Health, French Research Agency (ANR), Telethon (Stiftung für genetische Erkrankungen in Italien), New Zealand Neurological Society); Gutachter für wissenschaftliche Zeitschriften (Molecular Pharmacology, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, Journal of Neurochemistry, Journal of Biological Chemistry, Nature Reviews Drug Discovery, Pharmacology & Therapeutics, Journal of Medicinal Chemistry); Ko-Organisator der Tagungen Frontiers in Medicinal Chemistry sowie der 4. Summer School of Medicinal Chemistry in Regensburg.

Institut für Toxikologie

■ **Direktor: Prof. Dr. Ingo Just**

Tel.: 0511 532 2914 • E-Mail: 0511 532 2879 • <http://www.mh-hannover.de/toxicology.html>

Forschungsprofil

Proteintoxine aus Clostridien sind Auslöser verschiedener Erkrankungen, wie z. B. Antibiotika-assoziierte pseudomembranöse Colitis (Toxine A und B von *C. difficile*), toxisches Schock-Syndrom (letales Toxin von *C. sordellii*), Wundstarrkrampf (Tetanustoxin aus *C. tetani*) sowie Botulismus (verschiedene Botulinus-Neurotoxine aus *C. botulinum*). Schwerpunkt der Abteilung ist die Aufklärung der biologischen Wirkung dieser bakteriellen Proteintoxine. Hierzu gehören die Aufklärung des molekularen und zellulären Wirkmechanismus der Toxine und die detaillierte Beschreibung des zellulären Aufnahmewegs sowie die Charakterisierung der funktionellen Kon-sequenzen der Toxinwirkung für die Zielzelle. Die Kenntnis des molekularen Wirkmechanismus dieser Toxine führt zu einem vertieften Verständnis des Krankheitsgeschehens und ermöglicht die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien. Darüber hinaus können einige Toxine auf der Basis ihres molekularen Wirkmechanismus als hochspezifisch wirkende Therapeutika (z. B. Botulinumneurotoxine) eingesetzt werden.

Forschungsprojekte

Clostridium difficile Toxine A und B

Clostridium difficile gilt als Auslöser der Antibiotika-assoziierten Diarrhöe (CDAD). Eine Besiedlung des Darms mit dem Sporenbildner *Clostridium difficile* wird normalerweise durch eine intakte physiologische Darmflora verhindert. Wird diese jedoch durch Breitspektrumantibiotika, Zytostatika oder Immunsuppressiva geschädigt, kann es zu einer Besiedlung des Colons mit *Clostridium difficile* kommen. Die Symptomatik variiert vom einfachen, selbstlimitierenden Durchfall über die schwere blutige Diarrhöe bis hin zur pseudomembranösen Colitis. Die schwerste Verlaufsform stellt das toxische Megacolon mit Ileus dar. Bis Ende des letzten Jahr-hunderts war die *Clostridium difficile* assoziierte Durchfallerkrankung (CDAD) eine relativ häu-fige, aber ungefährliche nosokomiale Infektion. Vor ein paar Jahren wurde in Kanada, den USA und Großbritannien über das epidemische Auftreten einer schweren Form der CDAD in ver-schiedenen Krankenhäusern berichtet, die durch eine erheblich verstärkte Symptomatik und eine deutlich erhöhte Letalität von bis zu 30 % charakterisiert war. Als Auslöser dieser Epidemie wird der hypervirulente Stamm mit der Bezeichnung 027 (NAP1/027) verantwortlich gemacht.

Die meisten Stämme von *Clostridium difficile* koexpressieren die Proteintoxine Toxin A und Toxin B. Sie sind beide auf dem Pathogenitätslokus PaLoc kodiert und werden von den vegetati-ven Formen der Clostridien gebildet und abgegeben. Die beiden Toxine sind homologe einketti-ge Proteintoxine, die aus zwei funktionellen Domänen bestehen: der Aufnahme- und der Gluco-syltransferase-Domäne. Die

Transport-Domäne besteht aus drei Subdomänen, der C-terminal gelegenen Rezeptorbinde-Domäne, Transmembran-Domäne sowie der Cysteinprotease-Domäne (Abb. 1). Die Rezeptorbindedomäne besteht aus repetitiven Peptidbereichen, die an Zuckerstrukturen binden und so die Bindung des Toxins an die Zielzelle erlauben. Nach der Bindung erfolgt die rezeptorvermittelte Endozytose in Vesikeln, die angesäuert werden. Die Ansäuerung induziert eine Umfaltung des Toxinmoleküls, in dessen Folge sich die Transmembrandomäne in die Vesikelmembran einlagert. Dadurch entsteht eine transiente Pore, durch die die Glucosyltransferase-Domäne aus dem Lumen des Vesikels in das Zytoplasma geschleust wird. Die dritte Subdomäne ist eine Cysteinprotease, die die Glucosyltransferase-Domäne proteolytisch vom Rest des Toxins abspaltet. Die Transferasedomäne kann sich jetzt frei im Cytoplasma bewegen. Die Zielproteine sind die kleinen GTP-bindenden Proteine der Rho-Subfamilie (insbesondere RhoA, Rac1, Cdc42, TC10 und RhoG), die mono-glucosyliert und dadurch inaktiviert werden.

Die Rho-Proteine sind die Hauptregulatoren des Aktinzytoskeletts und aller Aktin-basierten Zellfunktionen. Darüber hinaus sind die Rho-Proteine an der Zellzykluskontrolle, der Genexpression und der Apoptose beteiligt. Die Mono-glucosylierung findet in der funktionell bedeutsamen Effektorregion der Rho-Proteine statt. Hierdurch wird die Signalweitergabe (Effektorkopplung) vollständig blockiert. Über diesen Mechanismus werden alle Rho-abhängigen Signalwege blockiert.

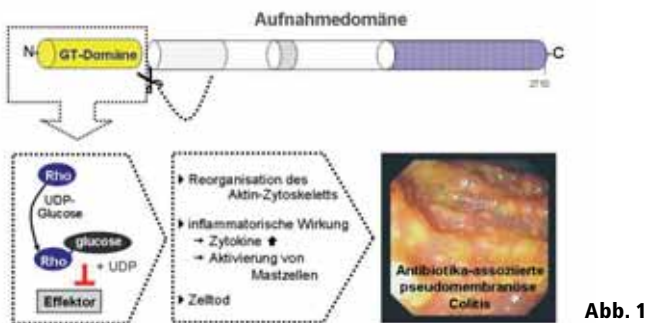


Abb. 1

Die biologische Wirkung von Toxin A und B auf kultivierte Zellen lässt sich in die zytopathische Wirkung, die Zerstörung des Aktinzytoskeletts und die zytotoxische Wirkung (die Auslösung des Zelltodes) unterteilen. Aufgrund von Homologieschlüssen gilt in der Literatur als gemeinhin gesichert, dass die Toxine A und B ihre Aktinzytoskelett-modulierende Wirkung ausschließlich über die Inaktivierung von RhoA vermitteln. Der Schluss basiert auf den Befunden, dass das clostridiale Exoenzym C3, das ausschließlich RhoA/B/C inaktiviert, zu gleichen zytoskelettalen Veränderungen führt wie die Toxine A und B. Direkte experimentelle Befunde hierzu gibt es nicht. Diese als gesichert geltende Einschätzung wurde von uns infrage gestellt, und zwar basierend auf der Wirkung von Isoformen von Toxin A und B, welche die gleichen morphologischen Veränderungen hervorrufen, aber ausschließlich Rac, nicht jedoch Rho glucosylieren.

Konstitutiv aktive Rho-Mutanten zeigen durch den inhibierten GTPase-Zyklus eine permanent GTP-gebundene Form. Diese Form ist nicht glucosylierbar, da die Hydroxylgruppe der Akzeptoraminosäure Threonin-37 bzw. -35 intramolekular verborgen ist. Die ektope Expression von konstitutiv

aktivem RhoA, Rac1 und Cdc42 zeigte, dass ausschließlich die Rac-Form in der Lage war, vor den zytopathischen Wirkungen von Toxin A/B zu schützen.

Rho-Mimics (IpgB1 und 2) sind bakterielle Effektorproteine, die von Shigellen über einen Typ-III-Sekretionsmechanismus abgegeben werden und die Funktion von aktiven Rho-Proteinen simulieren. Ausschließlich die ektope Expression des Rac-Mimic IpgB1 schützte vor der zytopathischen Wirkung von Toxin B, nicht jedoch die von IpgB2 (RhoA-Mimic). Somit konnte mit zwei unterschiedlichen experimentellen Ansätzen gezeigt werden, dass der zytotoxische, d. h. Aktinzytoskelettzerstörende Effekt ausschließlich über das Substratprotein Rac1 vermittelt wird. Die Inaktivierung von Rac1 durch die Glucosylierung führt also zu einer Reorganisation des Aktinzytoskeletts, während die Glucosylierung von Rho und Cdc42 andere Auswirkungen zeigt.

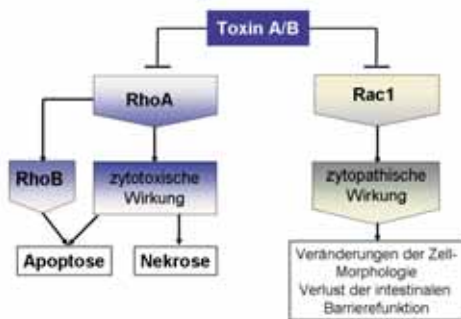


Abb. 2

Der zytotoxische Effekt (Zelltod) der Toxine lässt sich erst nach ca. 24 Stunden Inkubation von kultivierten Zellen detektieren. Als Zeichen einer relativ frühen Phase der Apoptose nimmt die Annexin-V-Färbung zu. Darüber hinaus wurde im vergleichbaren Zeitfenster die Aktivierung der Caspase-9, -8 und -3 gezeigt. Durchschnittlich gehen nach 48-stündiger Behandlung 30 % der Zellen in die Apoptose. Die verbleibenden 70 % scheinen Apoptoseresistent zu sein. Synchronisiert man die Zellen jedoch mittels des Thymidin-Doppelblocks, so werden über 90 % der Zellen empfindlich für die Toxin-induzierte Apoptose. Damit ist die Toxin-induzierte Apoptose Zell-Zyklus abhängig und synchronisierte Zellen reagieren viel empfindlicher auf die pro-apoptotischen Signale. Die Toxin-induzierte Apoptose wurde sowohl in synchronisierten als auch in nicht-synchronisierten Zellen vollständig durch Pan-Caspase-Inhibitoren blockiert. Dies bedeutet, dass der Toxin-induzierte Zelltod vollständig Caspase-vermittelt ist.

Obwohl in der Literatur berichtet wird, dass insbesondere Toxin A initial durch einen mitochondrialen Schaden die Apoptose auslöst, konnten wir zwar die Cytochrom-C-Freisetzung zeigen, aber erst, nachdem bereits Caspasen aktiviert waren. Darüber hinaus konnten wir eindeutig - unter Verwendung von p53-/-Colonozyten - den Beweis erbringen, dass p53 nicht in die Toxin A-vermittelte Apoptose eingeschaltet ist. Durch Verwendung von Isoformen von Toxin A/B (die ein unterschiedliches Muster an Rho GTPasen inaktivieren) war abzuleiten, dass der zytotoxische Effekt durch Inaktivierung von RhoA vermittelt wird. Weiterhin haben unsere Untersuchungen gezeigt, dass Caspase-3 erstaunlicherweise proximal im Signalweg eingeschaltet ist und dass Caspase-8 und -9 eher distal zu lokalisieren sind. Darüber hinaus gibt es Befunde, dass initial durch die Toxine eine Non-Caspase-Protease aktiviert

wird, die dann die Aktivierung der Caspase-3 bewirkt und den Apoptose-Vorgang startet.

Da sowohl Toxin A als auch Toxin B zeitgleich zur Entwicklung des zytotoxischen Effektes eine Hochregulation und Aktivierung der RhoB GTPase bewirken, wurde untersucht, ob RhoB in einem kausalen Zusammenhang mit der pro-apoptotischen Wirkung der Toxine steht. Diese Frage war bedeutsam, da die Toxine nicht nur eine Hochregulation, sondern auch eine Aktivierung des RhoBs bewirken. RhoB ist also nach der Toxinbehandlung in den Zellen signalkompetent. Eine Überexpression von RhoB in Wildtyp-Form oder in der konstitutiv aktiven Form bewirkt keine Apoptose. Dieses bedeutet, dass neben dem aktiven RhoB noch ein weiterer Spieler vorhanden sein muss. Dieser weitere Spieler wurde als RhoA identifiziert. Die Inaktivierung von RhoA durch die Toxine und die gleichzeitige Hochregulation und Aktivierung von RhoB stellen den Signal-Input dar, der zur Apoptose führt. Eine Inaktivierung von RhoB (z. B. durch ADP-Ribosylierung durch C3-Exoenzym) blockiert die Toxin-vermittelte Apoptose-Induktion. Dieses Modell, dass nämlich RhoA-Inaktivierung und gleichzeitige RhoB-Aktivierung den Zelltod einleiten, wird auch durch andere Arbeiten gestützt. In vielen Tumorzellen ist RhoB nicht exprimiert. Wird RhoB ektopisch exprimiert, werden die Tumorzellen am Wachstum gehemmt und teilweise in die Apoptose getrieben. Ist in derartigen Tumorzellen jedoch ein Austauschfaktor (AKAP-GEF) für RhoA vorhanden, kann RhoB seine Zellwachstum hemmende und proapoptotische Wirkung nicht mehr entfalten. Das entscheidende Signal für den Zelltod ist also die Inaktivierung von RhoA. RhoB ist ein zusätzlicher Modulator, der – wenn RhoB aktiv ist – den Weg der Apoptose beschreitet. Wird RhoB gehemmt, kommt es nicht zur Apoptose, sondern zum nekrotischen Zelltod. Somit ist RhoB der Schalter, der bestimmt, ob der apoptotische oder nekrotische Zelltod beschritten wird (Abb. 2).

Im intakten Organismus bewirken Toxin A und B eine proinflammatorische Wirkung, d. h. Entzündungsreaktionen werden ausgelöst bzw. verstärkt. Im Darm spielen bei der Infektabwehr mukosale Mastzellen eine sehr wichtige Rolle. Die Arbeitsgruppe konnte erstmalig zeigen, dass die beiden Toxine mukosale Mastzellen direkt stimulieren; sie induzieren die Degranulation proinflammatorischer Mediatoren und führen, abhängig von p38 MAP Kinase, zu einer verstärkten Expression der Cyclooxygenase 2, die verstärkt proinflammatorische Prostaglandine bildet. Darüber hinaus wird Interleukin-8 verstärkt abgegeben.

■ Projektleitung: Gerhard, Ralf (PD Dr. rer. nat.), Genth, Harald (PD Dr. rer. nat.), Just, Ingo (Prof. Dr. med.); Förderung: SFB 621 und Schwerpunkt SSP 1150

Weitere Forschungsprojekte

Charakterisierung der Rezeptorinteraktion von Botulinus-Neurotoxinen

■ Projektleitung: Bigalke, Hans (Prof. Dr. med.), Rummel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Binz, Thomas (Dr. rer. nat.), Institut für Biochemie; Förderung: BMBF

Pro-inflammatorische Wirkung des Clostridium difficile-Toxin A

■ Projektleitung: Gerhard, Ralf (PD Dr. rer. nat.), Just, Ingo (Prof. Dr. med.); Förderung: SFB 621, Projekt B5

C. botulinum C3-Exoenzym als neurotropher Wachstumsfaktor

■ Projektleitung: Just, Ingo (Prof. Dr. med.), Dreger, Stefanie C. (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Radtke, Christine (Dr. med.), Vogt, P. M. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Toxicoproteomics: Veränderung im Proteinmuster von Colonozyten nach Intoxikation mit clostridialen Zytotoxinen

■ Projektleitung: Pich, Andreas (PD Dr. rer. nat.), Just, Ingo (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Beeinflussung der Regulation des Zellzyklus und des Zelltodes durch bakterielle Pathogenitätsfaktoren

■ Projektleitung: Genth, Harald (PD Dr. rer. nat.), Just, Ingo (Prof. Dr. med.); Förderung: Schwerpunkt SSP 1150

Proteomanalyse von ALL Tumorzellen

■ Projektleitung: Pich, Andreas (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: von Neuhoff, Nils (Dr. rer. nat.)

Service-Plattform Core-Facility Massenspektrometrie (MS Core-Facility)

■ Projektleitung: Pich, Andreas (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Institute und Kliniken der MHH

Originalpublikationen

Busche S, Descot A, Julien S, Genth H, Posern G. Epithelial cell-cell contacts regulate SRF-mediated transcription via Rac-actin-MAL signalling. *J.Cell. Sci.* 2008;121(Pt 7):1025-1035

Genth H, Dreger SC, Huelsenbeck J, Just I. Clostridium difficile toxins: More than mere inhibitors of Rho proteins. *Int.J.Biochem.Cell Biol.* 2008;40(4):592-597

Halabi-Cabezon I, Huelsenbeck J, May M, Ladwein M, Rottner K, Just I, Genth H. Prevention of the cytopathic effect induced by Clostridium difficile Toxin B by active Rac1. *FEBS Lett.* 2008;582(27):3751-3756

Hoffmann A, Hofmann F, Just I, Lehnardt S, Harnisch UK, Brück W, Kettenmann H, Ahnert-Hilger G, Holtje M. Inhibition of Rho-dependent

pathways by Clostridium botulinum C3 protein induces a proinflammatory profile in microglia. *Glia* 2008;56(11):1162-1175

Höltje M, Djalali S, Hofmann F, Münster-Wandowski A, Hendrix S, Boato F, Dreger SC, Grosse G, Henneberger C, Grantyn R, Just I, Ahnert-Hilger G. A 29-amino acid fragment of Clostridium botulinum C3 protein enhances neuronal outgrowth, connectivity, and reinnervation. *FASEB J.* 2009;23(4):1115-1126

Holtje M, Hofmann F, Lux R, Veh RW, Just I, Ahnert-Hilger G. Glutamate uptake and release by astrocytes are enhanced by Clostridium botulinum C3 protein. *J.Biol.Chem.* 2008;283(14):9289-9299

Kamanova J, Kofronova O, Masin J, Genth H, Vojtova J, Linhartova I, Benada O, Just I, Sebo P.

Adenylate cyclase toxin subverts phagocyte function by RhoA inhibition and unproductive ruffling. *J.Immunol.* 2008;181(8):5587-5597

Klisch K, Jeanrond E, Pang PC, Pich A, Schuler G, Dantzer V, Kowalewski MP, Dell A. A tetraantennary glycan with bisecting N-acetylglucosamine and the Sd(a) antigen is the predominant N-glycan on bovine pregnancy-associated glycoproteins. *Glycobiology* 2008;18(1):42-52

Kühnel TS, Schulte-Mattler W, Bigalke H, Wohlfarth K. Treatment of habitual snoring with botulinum toxin: a pilot study. *Sleep Breath* 2008;12(1):63-68

Muetzelburg MV, Hofmann F, Just I, Pich A. Identification of biomarkers indicating cellular changes after treatment of neuronal cells with the C3 exoenzyme from *Clostridium botulinum* using the iTRAQ protocol and LC-MS/MS analysis. *J.Chromatogr.B.Analyt Technol.Biomed.Life.Sci.* 2008;10.1016/j.jchromb.2008.12.005

Neumann D, Kollwe C, Pich A, Cao P, Resch K, Martin MU. Threonine 66 in the death domain of IRAK-1 is critical for interaction with signaling molecules but is not a target site for autophosphorylation. *J.Leukoc.Biol.* 2008;84(3):807-813

Sander LE, Frank SP, Bolat S, Blank U, Galli T, Bigalke H, Bischoff SC, Lorentz A. Vesicle associated membrane protein (VAMP)-7 and VAMP-8, but not VAMP-2 or VAMP-3, are required for activation-induced degranulation of mature human mast cells. *Eur.J.Immunol.* 2008;38(3):855-863

Schulte-Baukloh H, Bigalke H, Miller K, Heine G, Pape D, Lehmann J, Knispel HH. Botulinum neurotoxin type A in urology: antibodies as a cause of therapy failure. *Int.J.Urol.* 2008;15(5):407-15; discussion 415

Stolz A, Haines N, Pich A, Irvine KD, Hokke CH, Deelder AM, Gerardy-Schahn R, Wuhrer M, Bakker H. Distinct contributions of beta4GalNAcTA and beta4GalNAcTB to *Drosophila* glycosphingolipid biosynthesis. *Glycoconj.J.* 2008;25(2):167-175

Tschernig T, Neumann D, Pich A, Dorsch M, Pabst R. Experimental bronchial asthma - the strength of the species rat. *Curr.Drug Targets* 2008;9(6):466-469

Abstracts

2008 wurden 43 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Genth, Harald (PD Dr. rer. nat.): RhoB as a cellular mediator of bacterial cytotoxicity.

Promotionen

Schöntaube, Janett (Dr. rer. nat.): Phosphorylation of Rac1 at Ser-71 reduces *Clostridium difficile* toxin A-induced effects on the epithelial barrier function.

Dreger, Stefanie C. (Dr. rer. nat.): Up-regulation of the immediate early gene product RhoB by the cytotoxic necrotizing factor 1 from *Escherichia coli*.

Mützelburg, Marika V. (Dr. rer. nat.): Quantitative proteome analysis of human neuroblastoma cells treated with *Clostridium botulinum* C3 exoenzyme.

Diplome

Jochim, Nelli (Diplom-Biochemikerin): Proteomanalyse von Colon-Zellen mittels LC-MALDI-Technik.

Roggenkamp, Dennis (Diplom-Biochemiker); Diplom: Zelluläre Stabilität von Rho Proteinen in CNF-behandelten Zellen.

Bock, Ina (Diplom-Biochemie): CNF 1-induzierte Hochregulation von RhoB durch die Aktivierung von Rac1.

May, Martin (Diplom-Biochemie): Toxin-induzierte Multikernbildung in eukaryotischen Zellen: Unterschied zwischen Toxin B-10463 und dem varianten Toxin B-1470 aus *Clostridium difficile*.

Seehase, Sophie (Diplom-Biologie): Wirkung von *Clostridium difficile* Toxin E auf die Proliferation von *E. coli*.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Just, Ingo (Prof. DR. med.): Gutachter für die DFG, Alexander von Humboldt-Stiftung, INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale), Institut Pasteur (Paris) Editorial Board von «The Open Toxinology Journal».

Institut für Immunologie

■ Direktor: Prof. Dr. Reinhold Förster

Tel.: 0511/532-9721 • E-Mail: Foerster.Reinhold@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover/institute/immunologie>

Forschungsprofil

Das Immunsystem ist ein den gesamten Organismus durchziehendes Netzwerk, das Informationen über die momentane Präsenz eigener, harmloser und pathogener Bestandteile im Körper sammelt, bewertet und entsprechend darauf reagiert. Meistens veranlasst dies Toleranzinduktion und nur im Falle pathogener Belastung wird eine angeborene oder adaptive Immunantwort in die Wege geleitet. Diese Aufgabe wird durch immunkompetente Zellen und Gewebe erfüllt, wobei der notwendige Informationsfluss und die Konsequenzen daraus durch gesteuerte Migration/Zirkulation bzw. Kommunikation der daran beteiligten Zellen gewährleistet wird. Dies sowie die Entstehung der lymphatischen Strukturen/Organe wird zu einem erheblichen Anteil durch das Chemokin/Rezeptorsystem gesteuert. Das Institut für Immunologie verfolgt mit seinen Projekten daher das Ziel, zu einem besseren Verständnis des Immunsystems vor dem Hintergrund dieser dynamischen, maßgeblich von den Chemokin/Rezeptorsystem gesteuerten Vorgänge zu gelangen. Dies umfasst Prozesse der zellulären Differenzierung, Aktivierung/Suppression, sowie Adhäsion/Kommunikation, welche in vitro, vor allem aber in vivo an Mausmodellen studiert werden. Die gewonnenen Erkenntnisse werden am Institut auch in ihrer praktischen Bedeutung verwertet, da sie Wege aufzeigen sollen, wie zum Beispiel Abstoßungsreaktionen transplantierten Gewebes gezielt vermieden werden könnten.

Zeitgleich zum Umzug des Institutes ins TPFZ ist eine selbstständige Nachwuchsgruppe etabliert worden, die sich mit der Thematik der Funktion des Sphingosin-1-phosphats und seiner Rezeptoren (Dr. Markus Gräler) beschäftigt. Eine weitere Nachwuchsgruppe (Dr. A. Krüger) hat Mitte des Jahres 2007 ihre Arbeit aufgenommen und hat die Aufklärung der Wege zum Ziel, die T-Zellentwicklung aus Stammzellen determinieren.

Forschungsprojekte

Stromazellen, die Gerüstzellen der Lymphknoten, beeinflussen das Homing von T-Zellen

Viele Krankheitserreger nutzen den Darm als Eintrittspforte, um in den Körper zu gelangen und Erkrankungen auszulösen. Um sich gegen diese Pathogene zu schützen, ist es wichtig, dass das Immunsystem T-Zellen gezielt in den Darm lenkt. Für die Wanderung von T-Zellen in den Darm ist die Expression des Integrins $\alpha 4\beta 7$ und des Chemokinrezeptors CCR9 von entscheidender Bedeutung. Die Induktion dieser Marker findet dabei während der Aktivierung der T-Zellen, dem sogenannten Priming, in dem Darm-drainierenden mesenterischen Lymphknoten (mLN) statt. Die beteiligten Zellpopulationen und

genauen molekularen Mechanismen sind noch nicht hinreichend untersucht, jedoch wurde kürzlich aus dem Darm eingewanderten CD103-positiven dendritischen Zellen (DC) hierbei eine maßgebliche Funktion zugeschrieben. Diese waren in *in vitro* durchgeführten Experimenten in der Lage, das Integrin $\alpha 4\beta 7$ sowie den Rezeptor CCR9 auf T-Zellen zu induzieren. Als molekularer Mediator dieser Induktion wurde der Vitamin A-Metabolit Retinsäure (RA) identifiziert, der von CD103-positiven DC aus dem Darm verstärkt produziert wird.

Im Rahmen dieses Forschungsprojektes wurde untersucht, in welchem Umfang neben den DC andere Zelltypen modulatorisch auf das T-Zell-Homing wirken. Zu diesem Zweck wurden aktivierte DC direkt in die afferenten lymphatischen Gefäße des mLN injiziert. Diese Methode ermöglicht die T-Zell-Aktivierung im mLN durch exogene DC. Hierdurch konnten wir zeigen, dass auch die Aktivierung von T-Zellen durch DC, die ihren Ursprung nicht im Darm sondern dem Knochenmark oder der Milz haben, zu der Entstehung von T-Zellen mit darmspezifischen Homing-Rezeptoren führt, solange das Priming in der Umgebung des mLN stattfindet. Diese Beobachtung spricht dafür, dass das Lymphknotenmilieu und nicht die Herkunft der aktivierenden DC die Homing-Eigenschaften der T-Zellen bestimmt. Um

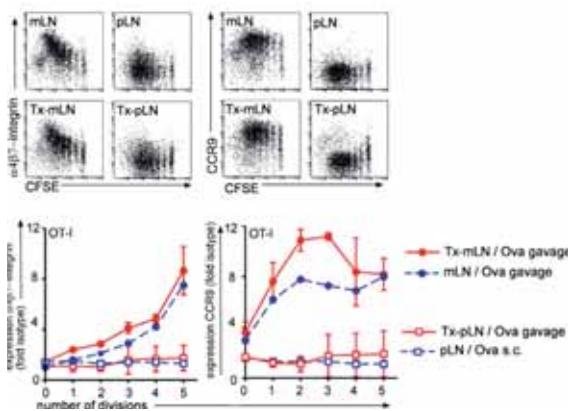


Abb. 1: Analyse der Regulation von darmspezifischen Homingmolekülen in transplantierten Lymphknoten. OT-I-Zellen mit einem transgenen, für Ovalbumin spezifischen T-Zellrezeptor wurden mit CFSE gefärbt und adoptiv in Mäuse transferiert, denen acht Wochen zuvor der mLN entnommen wurde und durch einen pLN (Tx-pLN) oder mLN (Tx-mLN) von Spendertieren ersetzt wurde. Nach dem adoptiven Transfer wurde den Mäusen Ovalbumin oral verabreicht. Drei Tage später wurde die Regulierung der darmspezifischen Homingmoleküle auf den OT-I-Zellen mittels Durchflusszytometrie untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass $\alpha 4\beta 7$ -Integrin und CCR9 in den transplantierten mLN nicht jedoch in den transplantierten pLN induziert wurden.

zu klären, inwieweit Stromazellen, die Gerüstzellen des Lymphknotens, zu dem prägenden Lymphknotenmilieu beitragen, wurde ein von U. Bode (Funktionelle und Angewandte Anatomie, MHH) etabliertes Transplantationsmodell angewandt. In diesem Modell wird der mLN chirurgisch entfernt und durch Haut-drainierende periphere Lymphknoten (pLN) ersetzt. Von großer Bedeutung ist hierbei, dass die hämatopoetischen Zellen des Spenders im transplantierten Lymphknoten innerhalb kurzer Zeit vom solchen des Empfänger-Organismus ersetzt werden, nicht jedoch die Stromazellen, die nach wie vor vom Spender stammen. Wir konnten zeigen, dass CD103-positiv DC aus dem Darm zwar in die transplantierten pLN einwandern, sie jedoch nicht mehr in der Lage sind, Integrin $\alpha 4\beta 7$ und CCR9 zu induzieren.

Die Produktion des Faktors RA, der die Expression von $\alpha 4\beta 7$ -Integrin und CCR9 induziert, wurde daraufhin in verschiedenen DC-Populationen und den Stromazellen genauer untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass Stromazellen aus dem mLN substantiell höhere Expressionslevel der zur RA-Synthese nötigen RALDH-Enzyme vorweisen als Stromazellen aus den pLN.

Weiterhin konnte in vitro gezeigt werden, dass Stromazellen modulatorisch auf das T-Zell-Homing wirken. In der Gegenwart von Stromazellen aus dem mLN regulierten aktivierte T-Zellen CCR9 hoch. Dieser Effekt blieb dagegen aus bei Stromazellen, die aus dem pLN gewonnen wurden. Die Induktion von CCR9 erwies sich als abhängig von der Verfügbarkeit von Retinol im Medium, so dass eine Umsetzung dieses Vorläufers von RA offensichtlich in situ stattfindet. Interessanterweise konnten intralymphatisch injizierte DC im mLN von CCR7-defizienten Mäusen kein CCR9 induzieren. Da in diesen Tieren speziell die Wanderung von CD103-positiven DC aus dem Darm in den mLN stark be-

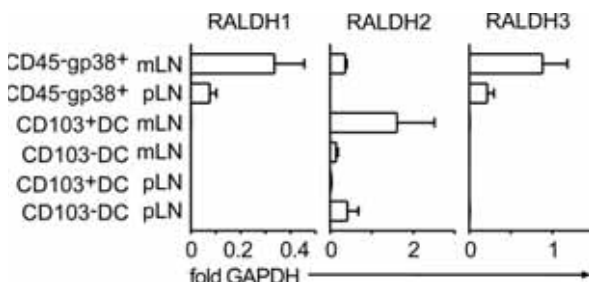


Abb. 2: Stromazellen aus dem mLN exprimieren die zur RA-Synthese nötigen RALDH-Enzyme höher als Stromazellen aus den pLN. Es wurde cDNA gereinigter Stromazellen (CD45-gp38+ Zellen) sowie von CD103+ und CD103- DC aus mLN und pLN hergestellt. Die Expression der Enzyme RALDH1, 2 und 3 wurde anschließend über quantitative real-time PCR bestimmt und mit der Expression des housekeeping-Gens GAPDH korreliert.

einträchtig ist, weisen ihre mLN eine ausgeprägte Defizienz dieser Zellen auf. Daher ist es denkbar, dass die Interaktion von CD103-positiven DC und Stromazellen das einzigartige Mikromilieu des mLN aufbauen, das die Induktion von $\alpha 4\beta 7$ -Integrin und CCR9 fördert.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass neben den DC auch Stromazellen der Lymphknoten das Homing von T-Zellen beeinflussen. Diese Ergebnisse eröffnen eine grundsätzlich neue Sichtweise der Lymphknoten-spezifischen Prägung von T-Zellen.

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bode, Ulrike (Dr. med.), Funkt./Angew. Anatomie; Förderung: SFB 621

Weitere Forschungsprojekte

Die Rolle von homeostatischen Chemokinrezeptoren für die mukosale Immunität der Lunge

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: SFB 587-B3

Die Raum-Zeit-Verteilung regulatorischer T-Zellen bei der chronischen Organabstoßungsreaktion

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: SFB 738-B5

Migrations- und Interaktionsverhalten plasmazytoider dendritischer Zellen

■ Projektleitung: Worbs, Tim (Dr. rer. nat.), Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: HiLF

Der Einfluss von Sphingosin-1-phosphat und seines Analogen FTY720 auf die Reifung und Migration von dendritischen Zellen

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Bernhardt, Günter (Dr. rer. nat.); Förderung: SFB 566-A14

Funktionelle Bedeutung von CD155 und ihm verwandter Rezeptoren in immunologischen und entwicklungsbiologischen Prozessen

■ Projektleitung: Bernhardt, Günter (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG-Einzelverfahren, MWK Niedersachsen

Der Einfluss von Sphingosin-1-Phosphat auf die Steuerung von Komponenten der Lymphozytenmigration bei physiologischer und autoreaktiver Immunantwort

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (PD Dr. rer. nat.), Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: SFB 566-A14

Die Entstehung oraler Toleranz

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Mowar, Allan, University of Glasgow; Förderung: SFB 621-A1

Struktur, Organogenese und Funktion von „solitary intestinal lymphoid tissue“

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Agace, William, Lund University; Förderung: SFB 621-A11

Mechanismen der Dissemination von Salmonellen

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (PD Dr. rer. nat.), Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Rhem, Markus, Karolinska-Institutet; Förderung: IRTG 1273

Aufklärung der Funktion von CXCR5 positiven TFH-Zellen in den Peyer'schen Platten der Maus bei physiologischen Immunreaktionen und Toleranz

■ Projektleitung: Hardtke, Svenja (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG-Einzelverfahren

Untersuchungen zur Tauglichkeit modifizierter Vakziniavirus-Vektoren in der Induktion einer zytotoxischen T-Zellantwort in den Atemswegen

■ Projektleitung: Dujardin, Hélène (Dr. rer. nat.), Förster, Reinhold (Prof. Dr.)

Untersuchung der Funktion von B-Lymphozyten bei der chronischen Rejektion von Nierentransplantaten im Tiermodell

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Bahte, Svenja (Dr. med.); Kooperationspartner: Haller, Hermann (Prof. Dr.), Nephrologie der MHH

Migration und Funktion von intraepithelialen gammadelta T-Zellen

■ Projektleitung: Prinz, Immo (Dr. rer. nat.); Förderung: European Reintegration Grant

Analyse der Motilität von gammadelta T-Zellen in Epithelien und lymphatischen Organen

■ Projektleitung: Prinz, Immo (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG-Einzelverfahren

Untersuchungen zum Beitrag der gammadelta T-Zellen zu Th17 Immunreaktion

■ Projektleitung: Prinz, Immo (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Naumann, Ronald, MPI für Molekulare Zellbiologie und Genetik; Förderung: MWK Niedersachsen

Molekulare Mechanismen der alphabeta- versus gammadelta-T-Zelldifferenzierung

■ Projektleitung: Krueger, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: von Boehmer, Harald, Harvard Medical School

Untersuchungen zur Effizienz früher T-Zellvorläufer

■ Projektleitung: Krueger, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: von Boehmer, Harald, Harvard Medical School, Naumann, Ronald, MPI für Molekulare Zellbiologie und Genetik; Förderung: Emmy Noether-Programm der DFG

Determinanten der T-Zell-Spezifikation von hematopoietischen Vorläuferzellen

■ Projektleitung: Krueger, Andreas (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG Exzellenzcluster Rebirth

Die Rolle von Adaptorproteinen in der Signaltransduktion des prä-T-Zellrezeptors und der beta-Selektion im Thymus

■ Projektleitung: Krueger, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Toribio, Maria, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa

Untersuchungen zur T-Zell-Wanderung in der intestinalen Graft-versus-Host Erkrankung nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation im Mausmodell

■ Projektleitung: Könecke, Christian (Dr. med.); Kooperationspartner: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: DFG-Einzelstipendium

In vitro-Induktion von allospezifischen, regulatorischen T-Zellen zur Verhinderung einer Graft-versus-Host Erkrankung nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation im Mausmodell

■ Projektleitung: Könecke, Christian (Dr. med.); Förderung: HiLF

Untersuchung der funktionellen Bedeutung von Sphingosin 1-Phosphat und dessen Rezeptor S1P1 für die Aktivierung und Wanderung von Lymphozyten

■ Projektleitung: Gräler, Markus H. (Dr. rer. nat.); Förderung: Emmy Noether-Programm der DFG

Bedeutung von Sphingosin-1-phosphat im Blut und in lymphatischen Organen für die systemische Steuerung der Lymphozytenzirkulation

■ Projektleitung: Gräler, Markus H. (Dr. rer. nat.); Förderung: Emmy Noether-Programm der DFG, Fortsetzungsantrag

Identifizierung neuer Zielmoleküle für die immuntherapeutische Manipulation von Sphingosin-1-phosphat in Blut und lymphatischen Geweben

■ Projektleitung: Gräler, Markus H. (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG-Schwerpunktprogramm 1267

Originalpublikationen

- Ahrendt M, Hammerschmidt SI, Pabst O, Pabst R, Bode U. Stromal cells confer lymph node-specific properties by shaping a unique microenvironment influencing local immune responses. *J.Immunol.* 2008;181(3):1898-1907
- Berberich S, Dähne S, Schippers A, Peters T, Müller W, Kremmer E, Förster R, Pabst O. Differential molecular and anatomical basis for B cell migration into the peritoneal cavity and omental milky spots. *J.Immunol.* 2008;180(4):2196-2203
- Bischoff SC, Mailer R, Pabst O, Weier G, Sedlik W, Li Z, Chen JJ, Murphy DL, Gershon MD. Role of serotonin in intestinal inflammation: knock-out of serotonin reuptake transporter exacerbates 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid colitis in mice. *Am.J.Physiol.Gastrointest.Liver Physiol.* 2009;296(3):G685-G695
- del Rio ML, Rodriguez-Barbosa JI, Bölter J, Ballmaier M, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Jung S, Förster R. CX3CR1+ c-kit+ bone marrow cells give rise to CD103+ and CD103- dendritic cells with distinct functional properties. *J.Immunol.* 2008;181(9):6178-6188
- Ellinghaus U, Rupec RA, Pabst O, Ignatius R, Förster R, Dörken B, Jundt F. I κ B α is required for marginal zone B cell lineage development. *Eur.J.Immunol.* 2008;38(8):2096-2105
- Ensminger SM, Abele-Ohl S, Ohl L, Spriewald BM, Ramsperger-Gleixner M, Weyand M, Förster R. Unaltered levels of transplant arteriosclerosis in the absence of the B cell homing chemokine receptor CXCR5. *Transpl.Immunol.* 2008;doi:10.1016/j.trim.2008.11.006
- Ensminger SM, Helm SN, Ohl L, Spriewald BM, Abele S, Wollin M, Wood KJ, Weyand M, Förster R. Increased transplant arteriosclerosis in the absence of CCR7 is associated with reduced expression of Foxp3. *Transplantation* 2008;86(4):590-600
- Hammerschmidt SI, Ahrendt M, Bode U, Wahl B, Kremmer E, Förster R, Pabst O. Stromal mesenteric lymph node cells are essential for the generation of gut-homing T cells in vivo. *J.Exp. Med.* 2008;205(11):2483-2490
- Jaensson E, Uronen-Hansson H, Pabst O, Eksteen B, Tian J, Coombes JL, Berg PL, Davidsson T, Powrie F, Johansson-Lindbom B, Agace WW. Small intestinal CD103+ dendritic cells display unique functional properties that are conserved between mice and humans. *J.Exp.Med.* 2008;205(9):2139-2149
- Kreslavsky T, Garbe AI, Krueger A, von Boehmer H. T cell receptor-instructed alphabeta versus gamma-delta lineage commitment revealed by single-cell analysis. *J.Exp.Med.* 2008;205(5):1173-1186
- Lahmann I, Fabienke M, Henneberg B, Pabst O, Vauti F, Ming D, Illenberger S, Jockusch BM, Korte M, Arnold HH. The hnRNP and cytoskeletal protein raver1 contributes to synaptic plasticity. *Exp.Cell Res.* 2008;314(5):1048-1060
- Lämmermann T, Bader BL, Monkley SJ, Worbs T, Wedlich-Söldner R, Hirsch K, Keller M, Förster R, Critchley DR, Fassler R, Sixt M. Rapid leukocyte migration by integrin-independent flowing and squeezing. *Nature* 2008;453(7191):51-55
- Lovric S, Erdbruegger U, Kümpers P, Woywodt A, Koenecke C, Wedemeyer H, Haller H, Haubitz M. Rituximab as rescue therapy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: single centre experience with 15 patients. *Nephrol.Dial. Transplant.* 2009;24(1):179-185

Meyer D, Seth S, Albrecht J, Maier MK, du Pasquier L, Ravens I, Dreyer L, Burger R, Gramatzki M, Schwinzer R, Kremmer E, Foerster R, Bernhardt G. CD96 interaction with CD155 via its first Ig-like domain is modulated by alternative splicing or mutations in distal Ig-like domains. *J.Biol.Chem.* 2009;284(4):2235-2244

Peest U, Sensken SC, Andreani P, Hänel P, Van Veldhoven PP, Gräler MH. S1P-lyase independent clearance of extracellular sphingosine 1-phosphate after dephosphorylation and cellular uptake. *J.Cell. Biochem.* 2008;104(3):756-772

Sensken SC, Stäubert C, Keul P, Levkau B, Schöneberg T, Gräler MH. Selective activation of G alpha i mediated signalling of S1P(3) by FTY720-phosphate. *Cell.Signal.* 2008;20(6):1125-1133

Übersichtsarbeiten

Förster R, Davalos-Misslitz AC, Rot A. CCR7 and its ligands: balancing immunity and tolerance. *Nat. Rev.Immunol.* 2008;8(5):362-371

Förster R, Pabst O, Bernhardt G. Homeostatic chemokines in development, plasticity, and functional organization of the intestinal immune system. *Semin.Immunol.* 2008;20(3):171-180

Herbrand H, Bernhardt G, Förster R, Pabst O. Dynamics and function of solitary intestinal lymphoid tissue. *Crit.Rev.Immunol.* 2008;28(1):1-13

Worbs T, Bernhardt G, Förster R. Factors governing the intranodal migration behavior of T lymphocytes. *Immunol.Rev.* 2008;221(1):44-63

Abstracts

2008 wurden 30 Abstracts publiziert.

Promotionen

Halle, Stephan (Dr. med.): Solitary intestinal lymphoid tissue provides a productive port of entry for Salmonella.

Thöne, Frederike (Dr. med.): Identifizierung und Charakterisierung von Antigen-präsentierenden Zellen, die an der immunologischen Unterscheidung kommensaler und pathogener Darmbakterien beteiligt sind.

Seth, Sebastian (Dr. rer. nat.): Analyzing the function of CD155 in T cell priming and differentiation.

Kocks, Jessica (Dr. biol. hum.): CC-chemokine receptor 7 deficiency and bronchus-associated lymphoid tissue development under hemostatic and inflammatory conditions.

Sensken, Sven-Christian (Dr. rer. nat.); Promotion: Metabolism of extracellular sphingosine 1-phosphate (S1P) and selective signaling of the S1P3 receptor by FTY720-P.

Diplome

Bode, Constantin (Dipl. Biochem.): Isolierung und Identifizierung des humanen Plasmafaktors für die Sekretion von Sphingosin-1-phosphat aus Erythrozyten.

Master

Schulz, Olga (MSc Biomedizin): Antigen sampling by small intestinal lamina propria cells.

Wissenschaftspreise

Könecke, Christian (Dr. med.): Best Abstract Award EBMT 2008, Presidential Symposium; Congress of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Förster, Reinhold (Prof. Dr.): Mitglied im Beirat der Deutschen Gesellschaft für Immunologie; Sprecher des SFB 621; Programmbeauftragter des internationalen PhD-Studienganges „Infection Biology“; Gutachter der DFG und des BMBF, der

Leibnizgesellschaft, des Austrian Science Funds und der German-Israeli-Foundation; Gutachter für die Zeitschriften der Nature-Group, Immunity, Journal of Experimental Medicine, Journal of Immunology, European Journal of Immunology, International Journal of Cancer, Blood, Journal of Clinical Investigation und andere.

Pabst, Oliver (PD Dr. rer. nat.): Gutachter für DFG-Einzelverfahren; Gutachter für die Zeitschriften Journal of Immunology, FEBS Letters, European Journal of Immunology.

Gräler, Markus, H. (Dr. rer. nat.): Gutachter für DFG-Einzelverfahren und des Irish Health Research Board; Gutachter für die Zeitschriften Carcinogenesis, European Journal of Immunology, Genomics, International Immunology, Trends in Molecular Medicine, Pharmacological Reviews, Biochimica and Biophysica Acta.

Institut für Klinische Chemie

■ Direktor: Prof. Dr. Korbinian Brand

Tel.: 0511 / 532 / 6613 • E-Mail: brand.korbinian@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover.de/zentrallabor.html>

Forschungsprofil

Die wissenschaftliche Tätigkeit unseres Instituts ist auf folgende Schwerpunkte ausgerichtet:

1. Untersuchung von Mechanismen der Signalübertragung/Genregulation

Übergeordnetes Ziel unserer Forschungstätigkeit ist ein besseres Verständnis von Mechanismen der Signalübertragung an der Schnittstelle zur Genregulation. Von besonderem Interesse ist dabei die Funktion des monozytären Zelltyps bei entzündlich-immunologischen und malignen Prozessen. Dabei wurde der Schwerpunkt auf zwei zentrale transkriptionelle Systeme gesetzt, nämlich NF-kappaB und C/EBP. Aufgrund der weitgefächerten Bedeutung dieser Transkriptionsfaktoren bzw. assoziierter Signalkaskaden wird von uns die pathophysiologische Relevanz bei unterschiedlichen Krankheitsprozessen untersucht, bei denen die monozytäre Zelle entweder immunologisch oder im Sinne des Tumorgeschehens beteiligt ist.

2. Molekulare Diagnostik

In diesen Projekten sollen molekulare Ansätze für verschiedene diagnostische Verfahren erarbeitet werden, z.B. Analyse der Pharmakogenetik und zur Identifizierung diagnostischer und/oder prognostischer Marker bei verschiedenen Krankheitsbildern (Immunsuppression, Transplantatabstoßung, Schlaganfall).

3. Referenzsysteme und Drugmonitoring

In diesen Projekten werden verschiedene Referenzsysteme untersucht und entwickelt, z.B. zur Bestimmung katalytischer Enzymkonzentrationen im Serum, des pH-Wertes und der Elektrolyt- und Substratkonzentrationen im Plasma oder Blut sowie verschiedener Pharmaka. Darüber hinaus wird eine LC/MS-Laborstraße für Immunsuppressiva aufgebaut.

In den genannten Projekten soll ein „Brückenschlag“ von molekularer Grundlagenforschung zur Pathophysiologie bzw. zur realen Krankheitssituation erreicht werden, mit dem Bestreben, diagnostische und therapeutische Ansatzpunkte zu erarbeiten. Im Idealfall ergeben sich aus den molekularen Grundlagenprojekten direkte Ansätze für diagnostische Strategien.

Forschungsprojekte

Regulation des C/EBPbeta-Systems durch FLT3-Rezeptor-abhängige Signalwege und resultierende funktionelle Aspekte

FLT3-Rezeptor-assoziierte Signalwege sind maßgeblich an Proliferationsvorgängen beteiligt. Ein vermehrtes Auftreten von ITD-Mutationen dieses Rezeptors wird bei akuter myeloischer Leukämie (AML) beobachtet. Außerdem wurde vorgeschlagen, dass der Transkriptionsfaktor C/EBPbeta eine wichtige Rolle bei malignen Prozessen spielt (1, 2). Als Beitrag zur Aufklärung der Regulation des C/EBPbeta-Systems durch FLT3-Rezeptor-abhängige Signalwege und der daraus resultierenden funktionellen Aspekte unter physiologischen Bedingungen (Stimulation mit FLT3-Ligand) und in Anwesenheit der ITD-Mutation wurden im Jahr 2008 folgende Ergebnisse erzielt:

Zunächst wurde untersucht, welche C/EBPbeta-Isoformen in Blasten von AML-Patienten bzw. verschiedenen Zelllinien mit ITD-Mutation nachweisbar sind. Dazu wurden aus den entsprechenden Patientenproben bzw. Zelllinien Gesamtzell- bzw. Zellkernextrakte gewonnen und die Protein-Expression der verschiedenen C/EBPbeta-Isoformen mittels Western Blot analysiert. Dabei konnten sowohl in den Patienten-Blasten, als auch in allen untersuchten Zelllinien mit ITD-Mutation eine nennenswerte Menge der kleineren C/EBPbeta-Isoform LIP sowie der beiden größeren C/EBPbeta-Isoformen LAP* und LAP nachgewiesen werden.

Als nächstes sollte analysiert werden, ob das Auftreten der ITD-Mutation die Expression der verschiedenen Isoformen beeinflusst. Dazu wurden uns von Prof. Dr. J. Duyster (TU München) stabil mit der WT- bzw. der ITD-Variante des FLT3-Rezeptors transfizierte 32D-Zellen (die sonst nicht den FLT3-Rezeptor exprimieren) zur Verfügung gestellt. In diesen Zellen wurde ebenfalls die Expression der C/EBPbeta-Isoformen analysiert. Während in unstimulierten WT-Zellen nur geringe Mengen von LIP detektierbar waren, die erst nach einer Stimulation mit FL signifikant anstiegen, konnten in den Zellen mit ITD-Mutation (auch ohne Stimulation) im Vergleich zu den WT-Zellen signifikant erhöhte Spiegel aller C/EBPbeta-Isoformen, besonders aber von LIP detektiert werden.

Um den Einfluss der ITD-Mutation auf die Zellproliferation zu untersuchen, wurde die Proliferation der WT-FLT3- oder ITD-transfizierten 32D-Zellen mithilfe eines metabolischen Aktivitätsassays analysiert. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Zellen mit ITD-Mutation deutlich stärker proliferieren als die Zellen mit WT-FLT3-Rezeptor. Auch eine Erhöhung der Proliferationsrate der WT-FLT3-Zellen nach Stimulation mit FL erreichte dabei nicht das beim Auftreten der ITD-Mutation gemessene Proliferationsniveau.

Zur weiteren Analyse der Wirkung der verschiedenen C/EBPbeta-Isoformen auf verschiedene zelluläre Prozesse (Proliferation, Differenzierung) wurden mithilfe der konventionellen PCR die kodierenden Sequenzen aller bekannten humanen und murinen C/EBPbeta-Isoformen generiert. Da ausgehend von der LAP*- und LAP-mRNA auch die Isoform LIP durch alternative Translation gebildet werden kann, wurde außerdem mittels gerichteter Mutagenese-PCR eine full length C/EBPbeta-Variante generiert, deren Startcodon für LIP mutiert wurde und die deshalb nicht mehr zur Translation von LIP in der Lage ist. Diese Amplifikate wurden bereits in den eukaryontischen Expressionsvektor pTracer-CMV2 kloniert

und sollen nun für eine ektope Expression stabil in eukaryontische Zellen transfiziert werden.

Außerdem wurden die Sequenzen zweier postulierter, stark verkürzter C/EBPbeta-Isoformen (Größe: 8 bzw. 5 kDa), die möglicherweise ebenfalls durch alternative Translation aus der C/EBPbeta-mRNA hervorgehen könnten und mit kommerziell erhältlichen Antikörpern bisher nicht detektiert werden konnten, in Expressionsvektoren kloniert. Nach der Expression dieser Protein-Varianten sollen polyklonale Antikörper gegen diese Isoformen generiert werden. Die dazu notwendige ektope Expression dieser Proteine im großen Maßstab wurde bereits in *E. coli* durchgeführt. Die rekombinanten Proteine wurden anschließend affinitätschromatografisch über eine Nickel-NTI-Säule gereinigt. Sie stehen nun zur Herstellung spezifischer Antikörper zur Verfügung, mit denen überprüft werden soll, ob diese kleinen Protein-Varianten *in vivo* auftreten.

Dieses Projekt wird momentan weiterentwickelt, um folgende Ziele zu verfolgen: (1) Die FLT3-abhängigen Signalübertragungswege, die zur erhöhten LIP-Expression führen, sollen untersucht werden. (2) Als nächstes werden Mechanismen, die über alternative Translation von C/EBPbeta zur Bildung von LIP führen, näher charakterisiert. (3) Außerdem ist vorgesehen, den Einfluss von LIP auf Proliferation und Apoptose genauer aufzuklären. (4) Die identifizierten Mechanismen werden im letzten Schritt in Stammzellen aus peripherem Blut bzw. in AML-Blasten verifiziert. Die vorgeschlagenen Experimente bilden die Grundlage für ein besseres Verständnis der AML und könnten so zur Entwicklung neuer diagnostischer oder therapeutischer Verfahren beitragen.

Eigene Literatur zu diesem Projekt:

1. Baumgartner B, Weber M, Quirling M, Fischer C, Page S, Adam M, von Schilling C, Waterhouse C, Schmid C, Neumeier D, Brand K. Increased I κ B kinase activity is associated with activated NF- κ B in acute myeloid blasts. *Leukemia* 2002;16:2062-2071.
2. Weber M, Sydlik C, Quirling M, Nothdurfter C, Zwergal A, Heiss P, Bell S, Neumeier D, Ziegler-Heitbrock HW, Brand K. Transcriptional inhibition of interleukin-8 expression in tumor necrosis factor-tolerant cells: evidence for involvement of C/EBPbeta. *J Biol Chem* 2003;278:23586-93.
3. Zwergal A, Quirling M, Saugel B, Huth KC, Sydlik C, Poli V, Neumeier D, Ziegler-Heitbrock HW, Brand K. C/EBPbeta blocks p65 phosphorylation and thereby NF-kappa B-mediated transcription in TNF-tolerant cells. *J Immunol* 2006;177:665-72.
4. Haas SC, Huber R, Gutsch R, Kandemir J, Cappello C, Krauter J, Duyster J, Ganser A, Brand K. ITD and FL-induced FLT3 signalling leads to increased C/EBPbeta-LIP expression by rapamycin-sensitive and -insensitive mechanisms (in Vorbereitung).

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.); Huber, René (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), Krauter, Jürgen (PD Dr. med.), Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie, Stammzelltransplantation; Duyster, Justus (Prof. Dr. med.), Innere Medizin III, TU München

Weitere Forschungsprojekte

Vernetzung von C/EBP β und NF- κ B: Regulation der Signalübertragung

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.); Cappello, Christian (Dipl.-Chem.); Förderung: DGKL

Einfluss von C/EBP β auf Differenzierung und Schaumzellbildung

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.); Cappello, Christian (Dipl.-Chem.); Förderung: DGKL

Charakterisierung der molekularen Mechanismen der TNF-Toleranz

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.); Huber, René (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: SFB 566; Förderung: DGKL, DFG (SFB 566)

Genexpressionsanalyse in Monozyten zur Identifizierung diagnostischer Marker bei Immunsuppression (Sepsis)

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: SFB 566; Förderung: DFG (SFB 566)

Genexpressionsanalyse in Monozyten zur Identifizierung diagnostischer Marker bei Transplantatabstoßung (Lunge)

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.)

Molekulare Diagnostik (Pharmakogenetik, PCA3-RT-PCR vs. Proteomics)

■ Projektleitung: Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.)

Matrix-degradierende Proteasen (MMPs, ADAMs) und ihre spezifischen Inhibitoren und ihre Bedeutung für die Pathophysiologie der Leberfibrose

■ Projektleitung: Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Schwettmann, Lutz (Dr. rer. nat.); Wehmeier, Michael (Dr. med.); Kooperationspartner: Bahr, Matthias (PD Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Nachweis disseminierter Tumorzellen bei Patienten mit rezidivierenden Schilddrüsenkarzinomen

■ Projektleitung: Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Wehmeier, Michael (Dr. med.); Kooperationspartner: Petrich, Thorsten (Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin

Die klinische Bedeutung genetischer Polymorphismen 1. Familien inflammatorischer Zytokine und MMPs bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen 2. Genetische Untersuchungen (Cytochrom P-450) bei Patienten in der psychiatrischen Klinik.

■ Projektleitung: Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Pietsch, Daniel (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bahr, Matthias (PD Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; te Wildt, Bert Theodor (Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Stichtenoth, Dirk (PD Dr. med.), Institut für Klinische Pharmakologie; Schneider, Hans Udo (Prof. Dr. med), Fachabteilung Psychiatrie und Psychotherapie, Krankenhaus Lübbecke; Förderung: KKH

Genexpression als diagnostischer und prognostischer Marker bei Schlaganfall

■ Projektleitung: Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Weissenborn, (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie; Förderung: Boehringer Ingelheim

Entwicklung von Referenzsystemen für: • international standardisierte Messverfahren zur Bestimmung katalytischer Enzymkonzentrationen im Serum • die pH-Messung in Plasma und Blut • die Bestimmung von Elektrolyt- und Substratkonzentrationen im Plasma oder Blut mittels spektroskopischer und chromatographischer Verfahren • die Bestimmung von Pharmaka (z.B. Immunsuppressiva, Antiepileptika)

■ Projektleitung: Schumann, Gerhard (Prof. Dr. rer. nat.); Vidal, Christian (Dr. rer. nat.); Förderung: DGKL

Aufbau einer LC/MS-Laborstraße für Immunsuppressiva

■ Projektleitung: Schumann, Gerhard (Prof. Dr. rer. nat.); Vidal, Christian (Dr. rer. nat.); Förderung: DGKL

Originalpublikationen

Billiet L, Furman C, Larigauderie G, Copin C, Page S, Fruchart JC, Brand K, Rouis M. Enhanced VDUP-1 gene expression by PPARgamma agonist induces apoptosis in human macrophage. *J.Cell.Physiol.* 2008;214(1):183-191

Ehmer U, Lankisch TO, Erichsen TJ, Kalthoff S, Freiberg N, Wehmeier M, Manns MP, Strassburg CP. Rapid Allelic Discrimination by TaqMan PCR for the Detection of the Gilbert's Syndrome Marker UGT1A1*28. *J.Mol.Diagn.* 2008;10(6):549-552

Haasper C, Breitbart A, Hankemeier S, Wehmeier M, Hesse E, Citak M, Krettek C, Zeichen J, Jagodzinski M. Influence of fibrin glue on proliferation and differentiation of human bone marrow stromal cells seeded on a biologic 3-dimensional matrix. *Technol.Health Care* 2008;16(2):93-101

Haasper C, Jagodzinski M, Drescher M, Meller R, Wehmeier M, Krettek C, Hesse E. Cyclic strain induces FosB and initiates osteogenic differenti-

ation of mesenchymal cells. *Exp.Toxicol.Pathol.* 2008;59(6):355-363

Huber R, Hummert C, Gausmann U, Pohlers D, Koczan D, Guthke R, Kinne RW. Identification of intra-group, inter-individual, and gene-specific variances in mRNA expression profiles in the rheumatoid arthritis synovial membrane. *Arthritis Res.Ther.* 2008;10(4):R98

Huth KC, Quirling M, Maier S, Kamereck K, Alkhayer M, Paschos E, Welsch U, Miethke T, Brand K, Hickel R. Effectiveness of ozone against endodontopathogenic microorganisms in a root canal biofilm model. *Int.Endod.J.* 2009;42(1):3-13

Jagodzinski M, Breitbart A, Wehmeier M, Hesse E, Haasper C, Krettek C, Zeichen J, Hankemeier S. Influence of perfusion and cyclic compression on proliferation and differentiation of bone marrow stromal cells in 3-dimensional culture. *J.Biomech.* 2008;41(9):1885-1891

Jantos-Siwy J, Schiffer E, Brand K, Schumann G, Rossing K, Delles C, Mischak H, Metzger J. Quantitative Urinary Proteome Analysis for Biomarker Evaluation in Chronic Kidney Disease. *J. Proteome Res.* 2009;8(1):268-281

Khaladj N, Teebken OE, Hagl C, Wilhelmi MH, Tschan C, Weissenborn K, Lichtinghagen R, Hoy L, Haverich A, Pichlmaier M. The Role of Cerebrospinal Fluid S100 and Lactate to Predict Clinically Evident Spinal Cord Ischaemia in Thoraco-abdominal Aortic Surgery. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 2008;36(1):11-19

Knobloch K, Tepe J, Lichtinghagen R, Luck HJ, Vogt PM. Simultaneous hemodynamic and serological cardiotoxicity monitoring during immunotherapy with trastuzumab. *Int.J.Cardiol.* 2008;125(1):113-115

Knobloch K, Tepe J, Rossner D, Lichtinghagen R, Luck HJ, Busch KH, Vogt PM. Combined NT-pro-BNP and CW-Doppler ultrasound cardiac output monitoring (USCOM) in epirubicin and liposomal doxorubicin therapy. *Int.J.Cardiol.* 2008;128(3):316-325

Krämer I, Schwabe A, Lichtinghagen R, Kamin W. Physicochemical compatibility of mixtures of dornase alfa and tobramycin containing nebulizer solutions. *Pediatr.Pulmonol.* 2009;44(2):134-141

Kressel G, Trunz B, Bub A, Hülsmann O, Wolters M, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, Hahn A. Systemic and vascular markers of inflammation in relation to metabolic syndrome and insulin resistance in adults with elevated atherosclerosis risk. *Atherosclerosis* 2009;202(1):263-271

Nettekoven S, Ströhle A, Trunz B, Wolters M, Hoffmann S, Horn R, Steinert M, Brabant G, Lichtinghagen R, Welkoborsky HJ, Tuxhorn I, Hahn A. Effects of antiepileptic drug therapy on vita-

min D status and biochemical markers of bone turnover in children with epilepsy. *Eur.J.Pediatr.* 2008;167(12):1369-1377

Schwettmann L, Wehmeier M, Jokovic D, Aleksandrova K, Brand K, Manns MP, Lichtinghagen R, Bahr MJ. Hepatic expression of A Disintegrin And Metalloproteinase (ADAM) and ADAMs with thrombospondin motives (ADAM-TS) enzymes in patients with chronic liver diseases. *J.Hepatol.* 2008;49(2):243-250

Übersichtsarbeiten

Picksak G, Lichtinghagen R, Alz H, Stichtenoth DO. Optimierung der Patientenbehandlung durch Individualisierung der Therapie mit Psychopharmaka. *Krankenhauspharmazie* 2008;29(2):50-54

Abstracts

2008 wurden 5 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.): Eingeladener Redner und Chairman bei verschiedenen Veranstaltungen; Gutachter für folgende Zeitschriften: *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Medicine*, *Leukemia*, *Molecular Medicine* und *Atherosclerosis*.

Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für folgende Zeitschriften: *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*.

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

■ Direktor: Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Tel.: 0511 / 532-6769 • E-Mail: suerbaum.sebastian@mh-hannover.de • www: <http://www.mh-hannover.de/mikrobiologie.html>

Forschungsprofil

Die Hauptaufgaben des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der MHH (IMMKH) sind Forschung über Infektionskrankheiten (Infektionserreger und Infektabwehr), die Labor Diagnostik von Infektionen durch Bakterien, Pilze und Parasiten, die Beratung der behandelnden Ärzte bei der Diagnostik, Therapie und Prävention von Infektionskrankheiten, die Krankenhaushygiene und die Lehre für Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Biologie und anderer Fachrichtungen.

Das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene hat seit vielen Jahren eine zentrale Stellung in der Forschungslandschaft der MHH, der Lehre und der klinischen Versorgung inne, die sich beispielsweise darin widerspiegelt, dass Mitarbeiter des Instituts als Teilprojektleiter in drei Sonderforschungsbereichen vertreten sind.

Prof. Dr. Sebastian Suerbaum leitet das Institut seit dem 01.07.2003. Neben seiner Arbeitsgruppe, deren Schwerpunktthemen die genetische Variabilität von *Helicobacter pylori* sowie die molekulare Pathogenese der *Helicobacter hepaticus*-Infektion sind, bestehen am Institut zurzeit fünf wissenschaftliche Arbeitsgruppen, die ausnahmslos international angesehen und in bestehende Forschungsverbände der MHH eingebunden sind. Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Franz-Christoph Bange untersucht die Mechanismen der Persistenz von *Mycobacterium tuberculosis*. Die Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Christine Josenhans untersucht Erreger-Wirtsinteraktionen und angeborene Immunantwort in den Modellsystemen der chronischen *Helicobacter pylori*- und *Helicobacter hepaticus*-Infektion sowie das wirtsspezifische Erregerverhalten in *Campylobacter*-Infektionen. Prof. Dr. Andreas Klos charakterisiert mit seiner Gruppe Pathomechanismen von obligat intrazellulären Chlamydien sowie die Immunbiologie der Anaphylatoxine und ihrer Rezeptoren. Der von Frau PD Dr. Iris Chaberny geleitete Arbeitsbereich Krankenhaushygiene führt Forschungsarbeiten zur Epidemiologie nosokomialer Infektionen und zur Transmission nosokomialer Krankheitserreger durch. Prof. Dr. Mathias Hornef hat eine W2-Schwerpunktprofessur „Molekulare Medizinische Mikrobiologie“ und der Schwerpunkt seiner Forschungsarbeiten ist das angeborene Immunsystem des Darms.

Forschungsprojekte

Das Darmepithel: zwischen Toleranz gegenüber der Normalflora und Abwehr enteropathogener Mikroorganismen

Das Epithel des Darms stellt die strukturelle Barriere zwischen dem durch die bakterielle Normalflora

kolonisierten Darmlumen und dem sterilen subepithelialen Gewebe, der Lamina propria, dar. Darüber hinaus erfüllt das Darmepithel essentielle Aufgaben bei der Nahrungsresorption, d. h. es ermöglicht die aktive Aufnahme von Nahrungsbestandteilen. Dieser funktionelle Widerspruch zwischen Durchlässigkeit für Nahrungsbestandteile und Schrankenbildung gegenüber kommensalen und enteropathogenen Bakterien spiegelt sich in der komplizierten Anatomie und Physiologie der Darmmukosa wider. Die Oberfläche des Dünndarms wird durch die Bildung von Villi, fingerähnlichen Ausstülpungen in das Darmlumen, vergrößert. An der Basis der Villi liegen drüsenähnliche Vertiefungen, die Darmkrypten. Dort befinden sich die Stammzellen, die durch eine starke Proliferation eine ständige Nachbildung von Epithelzellen ermöglichen: In den Krypten neu gebildete Epithelzellen wandern kontinuierlich entlang der Krypten-Villus-Achse empor und werden bereits nach etwa 2-3 Tagen an der Villusspitze abgeschilfert. Ein spezialisierter Zelltyp des Darmepithels, die nach dem österreichischen Wissenschaftler Joseph Paneth benannten Paneth-Zellen, verlassen die Krypten nicht, sondern bleiben am unteren

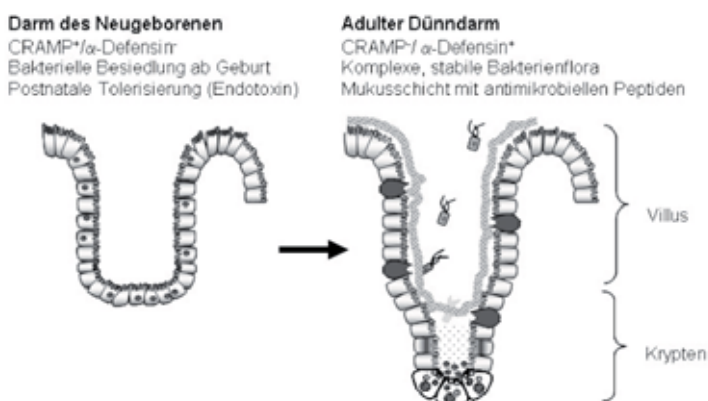


Abb. 1

Ende der Krypten lokalisiert. Paneth-Zellen bilden und sekretieren enterische antimikrobielle Peptide, kurze kationische Protease resistente Peptide, denen eine wichtige Rolle bei der antiinfektiösen Wirtsabwehr, der Bildung der mukosalen Barriere, sowie bei der Regulation der bakteriellen Flora zugeschrieben wird. Neben der permanenten Erneuerung des Epithels wird die Darmoberfläche durch eine Mukusschicht bedeckt, die zum einen eine Rolle beim Weitertransport des Nahrungsbreis spielt, zum anderen aber auch eine wichtige Bedeutung für die Barriere zwischen Epithelzelloberfläche und Darmlumen zu haben scheint.

Rezeptoren des angeborenen Immunsystems erkennen evolutionär konservierte mikrobielle Strukturen, wie z. B. bakterielle Zellwandbestandteile oder Nukleinsäuren. Die am besten untersuchten Rezeptoren des angeborenen Immunsystems sind die Toll-ähnlichen Rezeptoren (TLRs), eine große Familie von Typ 1 Transmembranmolekülen, die nach Kontakt mit dem bakteriellen, viralen oder parasitären Liganden eine zelluläre Signalkaskade initiieren, die zu einer transkriptionellen Aktivierung der Zelle und Sekretion proinflammatorischer Zytokine führt. Die Entdeckung der TLRs vor etwa 10 Jahren ermöglichte erstmals die Untersuchung der molekularen und zellulären Grundlagen proinflammatorischer Reaktionen von Immunzellen auf mikrobielle Infektionen wie z. B. bei Patienten mit Sepsis infolge einer systemischen Infektion mit Gram-negativen Bakterien. Man ging anfangs davon

aus, dass v. a. professionelle Immunzellen, wie etwa Makrophagen, TLRs exprimieren und die antiinfektiöse Wirtsabwehr damit orchestrieren. Die Anwesenheit von bakteriellen Liganden, z. B. im Blut, ist gleichbedeutend mit einer invasiven bakteriellen Infektion und rechtfertigt damit eine inflammatorische antimikrobielle Wirtsreaktion. Überraschend war die Beobachtung, dass auch bestimmte Epithelzellen offensichtlich in der Lage sind, TLRs, wie z.B. TLR4, den Rezeptor für Lipopolysaccharid, zu exprimieren und auf eine mikrobielle Exposition mit der Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen zu antworten. Da die von TLRs erkannten Strukturen gleichermaßen bei pathogenen Mikroorganismen wie bei kommensalen Bakterien vorkommen, stellte sich damit die Frage, wie der Wirt zwischen einer mukosalen Exposition, z. B. durch mikrobiell kontaminierte Nahrung oder die physiologische Flora, und pathogenen Bakterien unterscheidet. Eine proinflammatorische Reaktion auf die bakterielle Flora würde eine schwere und andauernde inflammatorische Reaktion mit erheblicher Gewebsdestruktion auslösen. Genetische und experimentelle Untersuchungen deuten in der Tat auf eine Beteiligung der bakteriellen Normalflora bzw. des angeborene Immunsystems bei der Entstehung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen hin. Die genaue Ursache dieser Erkrankungen ist aber trotz intensiver Forschung nach wie vor unbekannt. Diese Befunde stimulierten aber in den letzten Jahren die Erforschung negativ regulierender Mechanismen der mikrobiellen Erkennung. Eine umfassende Beschreibung der Mechanismen, die eine ungewollte proinflammatorische Reaktion des Darmepithels auf die Normalflora verhindern, gibt es aber noch nicht. Allerdings gibt es überraschende Befunde wie z. B. Unterschiede zwischen der zellulären Lokalisation von TLR4 bei Makrophagen und bei intestinalen Epithelzellen. Während Makrophagen TLR4 auf der Oberfläche tragen und dort den Liganden erkennen, ist die Lokalisation von TLR4 bei Darmepithelzellen auf ein intrazelluläres Kompartiment beschränkt, und die Erkennung findet erst nach Aufnahme des Liganden in die Epithelzelle statt. Auch wird die Erkennung durch TLR4 in Darmepithelzellen nach Geburt in Folge einer transienten Aktivierung abgeschaltet. Dies geschieht durch posttranskriptionelle Herunterregulation eines essentiellen Mediators, der TLR Signaltransduktionskaskade, und könnte bei der postnatalen bakteriellen Besiedlung eine Rolle spielen. Im Gegensatz zu ihrer Wirkung auf T-Lymphozyten und Makrophagen scheinen inhibitorische Zytokine bei der Regulation der Immunerkennung durch Darmepithelzellen jedoch keine wichtige Rolle zu spielen. Darmepithelzellen üben neben der mikrobiellen Erkennung auch einen direkten Einfluss auf professionelle Immunzellen aus. So induzieren sie durch die Sekretion von Retinolsäure nach Kontakt mit den Antigen präsentierenden Dendritischen Zellen die Expression von lokalen Homing-Rezeptoren alpha4beta7-Integrin und CCR9 auf CD8-positiven T-Lymphozyten.

Die mukosale Barriere im Dünndarm wird wesentlich durch die Sekretion von antimikrobiellen Peptiden aufrechterhalten. Diese Protease resistenten Peptide besitzen ein breites, antibakterielles, antivirales, und sogar antiparasitäres Wirkspektrum. Im adulten Dünndarm werden diese Peptide ausschließlich durch Paneth-Zellen am unteren Ende der Darmkrypten gebildet und in das Darmlumen abgegeben. Neben der Familie der enterischen alpha-Defensine (bei der Maus auch Kryptidine genannt) konnte eine weitere große Familie enterischer, Paneth-Zell-sekretierter Peptide identifiziert werden, die sogenannten cryptdin-related sequence (CRS) Peptide. Obwohl das Propeptid von alpha-Defensine und CRS-Peptiden eine hohe Sequenzhomologie aufweist, gibt es keinerlei Ähnlichkeit zwischen den beiden muren antimikrobiellen Peptiden: alpha-Defensine werden durch drei intramolekulare Disulfidbrücken gekennzeichnet.

Im Gegensatz dazu finden sich bei CRS Peptiden vier dieser intramolekularen Vernetzungen. Darüber hinaus bilden CRS Peptide über eine weitere Disulfidbrücke kovalente Dimere. Da diese Peptid-Dimere als Heterodimere von mehr als 17 verschiedenen CRS Peptiden auftreten, ergibt sich eine große strukturelle Vielfalt unterschiedlicher Peptide, ein Mechanismus, der wesentlich zum breiten Wirkspektrum der antimikrobiellen Peptide im Darm beitragen könnte. Die Wirkung von antimikrobiellen Peptiden ist stark Dosis-abhängig, d. h. eine Diffusion ins Darmlumen würde ihre Wirkung stark abschwächen. Außerdem ist eine antibakterielle Wirkung auf die das Lumen kolonisierende Normalflora unerwünscht; die Normalflora trägt durch Produktion essentieller Vitamine und Degradation von Nahrungsbestandteilen wesentlich zur Physiologie des Darmes bei. Um der Frage der anatomischen Verteilung der Peptide nach Sekretion nachzugehen, wurde deshalb die antibakterielle Aktivität in Lumenflüssigkeit, Mukus und Darmgewebe untersucht. Eine starke antimikrobielle Aktivität konnte im Mukus nachgewiesen werden; auch konnten darin verschiedene enterische antimikrobielle Peptide massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Die Mukusschicht bildet also sowohl eine strukturelle als auch eine chemische Abwehrbarriere gegenüber invasiven Bakterien. Sowohl die Mukusproduktion als auch die Ausbildung von Paneth-Zellen findet sich erst im adulten Darm, bei neugeborenen Tieren lässt sich nur eine sehr niedrige Expression bekannter enterischer antimikrobieller Peptide nachweisen. In einer systematischen Untersuchung der Expression bekannter antibakterieller Peptide im Dünndarmgewebe neonataler Mäuse wurde das cathelicidin-related antimicrobial peptide (CRAMP) nachgewiesen. CRAMP ist entscheidend an der antimikrobiellen Wirtsabwehr der Haut und des Urogenitaltraktes beteiligt, ist aber im adulten Dünndarm nicht nachweisbar. Es findet also ein kompletter Wechsel des Spektrums antimikrobieller Peptide im Darm nach Geburt statt. Dieser könnte zum Schutz gegenüber altersspezifischen pathogenen Bakterien beitragen. So vermittelt CRAMP im neonatalen Dünndarm einen signifikanten Schutz gegenüber einer Infektion mit oral aufgenommenen *Listeria monocytogenes*. [Abbildung 1]

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Andersson, Mats (Prof., PhD), Karolinska Institute, MTC, Stockholm; Martin, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.), Dermatologische Klinik, Universität Freiburg; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Bedeutung des Stickstoffmetabolismus und der Zellwandsynthese von *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium bovis* BCG für die Entzündungsreaktion in der Lunge

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 587, Teilprojekt A11

Role of the thioredoxin system in stress response of *Mycobacterium tuberculosis*

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, IRTG 1273

Basisinnovationen: Neue Targets für kürzere Tuberkulose-Therapie, Teilvorhaben: MH Hannover

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Jägers, Timo (Dr. rer. nat.), Molisa; Ehlers, Stefan (Prof. Dr. med.), FZ Borstel; Bilitewski, Ursula (Prof. Dr. rer. nat.), HZI; Medina, Eva (PD Dr. rer. nat.), HZI; Förderung: BMBF, Projektträger Jülich

TypA als globaler Regulator des Metabolismus von *Mycobacterium tuberculosis* und seine Bedeutung für die Pathogenese der Tuberculose

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie

Tuberkulose: Pathogenese und Diagnostik

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: Niedersächsischer Verein zur Bekämpfung der Tuberkulose, Lungen- und Bronchialerkrankungen e. V.

Assoziation von MRSA-Raten mit Parametern der Struktur- und Prozessqualität der Krankenhäuser

■ Projektleitung: Chaberny, Iris F. (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Gastmeier, Petra (Prof. Dr. med.), Charité, Berlin; Förderung: Bundesärztekammer

Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS), Nationales Referenzzentrum für die Surveillance von nosokomialen Infektionen

■ Projektleitung: Gastmeier, Petra (Prof. Dr. med.), Dettenkofer, Markus (Prof. Dr. med.), Chaberny, Iris F. (PD Dr. med.); Förderung: BMG

Die Rolle antimikrobieller Peptide bei der Etablierung und Erhaltung der Darmhomöostase

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Salzmann, Nita (MD, PhD), Medical College of Wisconsin, USA; Förderung: DFG, SFB 621, Teilprojekt A12

Schutzmechanismen gegenüber der Toll-like Rezeptor 4-vermittelten Erkennung der Normalflora durch das intestinale Epithel

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG NV

Die Rolle von Darmepithelzellen bei der Erregerabwehr und Wirtsempfindlichkeit gegenüber *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis*

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Goethe, Ralph (Prof. Dr. med. vet.), Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Mikrobiologie; Förderung: BMBF, ZooMAP-Verbundprojekt

The role of polarisation and horizontal communication during proinflammatory stimulation of epithelial cells

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: Exzellenzinitiative, Promotionsstipendium im Studiengang Infektionsbiologie / HBRS

Production of antimicrobial peptides by Paneth cells and their role in shaping the bacterial flora during development and disease

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Andersson, Mats (PhD), Karolinska Institute, Stockholm, Schweden; Förderung: Federation of European Biochemical Societies (FEBS)

The role of IRAK-1 in intestinal epithelial tolerance toward the physiological microflora

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: Alexander von Humboldt-Stiftung, Forschungskostenzuschuss für Forschungsstipendium

NOD2-mediated activation of intestinal epithelial cells

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, IRTG 1273

Immunomodulatory effects of Helicobacter infection and gastrointestinal colonization by other bacteria: the role of TRAF6 and ubiquitylation

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Masucci, Maria (Prof., Ph.D.), Karolinska Institute, Stockholm, Schweden; Bruder, Dunja (Dr. rer. nat.), Geffers, Robert (Dr. rer. nat.) und Jeron, Andreas (Dipl.-Biol.), HZI; Förderung: DFG, IRTG 1273

Strain diversity and host reaction of Helicobacter pylori (ERA-NET Pathogenomics/Verbund HELDIVNET)

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Achtman, Mark (Prof., Ph.D.), University College Cork, Irland, Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Med. Mikrobiol.; Förderung: BMBF, Projektträger Jülich

Determinanten der Wirtsspezifität u. Pathogenese von human- u. tierkolonisierenden Campylobacter-Spezies, Projekt im Netzwerk FBI-Zoo zur Epidemiologie, Pathogenese u. Wirtsspezifität von bakteriell. zoonotisch. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Wieler, Lothar (Prof. Dr. med. vet.), FU Berlin; Kaspers, Bernd (Prof. Dr. med. vet.), LMU München; Förderung: BMBF, DLR

INCA: The role of chronic infections in the development of CAncer: Escape of H. pylori from the innate immune system

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Masucci, Maria (Prof., Ph.D.) und Frisan, Teresa (Ph.D.), Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden; Crabtree, Jean E. (Prof., Ph.D.), Univ. of Leeds, UK; Förderung: EU-IP 6. Rahmenprogramm

Immune evasion, suppression, and polarization by pathogenic Helicobacter species

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Fox, James G. (Prof., DVM) und Schauer, David B. (Prof., DVM), MIT, Cambridge, MA, USA; Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie über Hirte-Stipendium

Functional characterization of the type IV/type VI secretion system and secreted effectors of Helicobacter hepaticus

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Fox, James G. (Prof., DVM) und Schauer, David B. (Prof., DVM), MIT, Cambridge, MA, USA; Hedrich, Hans J. (Prof. Dr.

med. vet) und Bleich, André (PD Dr. med. vet), Zentrales Tierlabor, MHH; Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Med. Mikrobiologie, MHH; Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie über Lichtenberg Fellowship

Zytokine als Regulatoren der Anaphylatoxinwirkung (Die Rolle des Komplementsystems bei entzündlichen Darmerkrankungen im Tiermodell)

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bleich, André (PhD) und We-dekind, Dirk (Dr. med. vet.), Zentrales Tierlabor, MHH; Gessner, Johannes (Prof. Dr. med.), Klinische Immunologie, MHH; Förderung: DFG, SFB 566, Teilprojekt A4

Effector-protein dependent signaling pathways and host responses in chlamydial persistence

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, IRTG 1273

Identifizierung von Chlamydia pneumoniae-Isolaten mit unterschiedlicher Virulenz im Pneumonie-Mausmodell

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wagner, Annette (Dr. med.), Nephrologie, MHH; Förderung: Exzellenzinitiative, Promotionsstipendium im MD/PhD-Studiengang / HBRS; HiLF

Pseudallescheria boydii/Scedosporium apiospermum: Colonization, infection and treatment in patients before and after solid organ transplantation

■ Projektleitung: Sedlacek, Ludwig (Dr. med.); Kooperationspartner: Müller, Carsten und Ballmann, Manfred (PD Dr. med.), Päd Pneumologie und Neonatologie, MHH; Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Med. Mikrobiologie, MHH

Molekulare Grundlagen der Pathogenität von Helicobacter hepaticus in murinen Modellen chronisch entzündlicher Darmerkrankung

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hedrich, Hans (Prof. Dr. med. vet.) und Bleich, André (PD Dr. med. vet.), Zentrales Tierlabor, MHH; Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.), Immunologie, MHH; Bruder, Dunja (Dr. rer. nat.), HZI; Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), Med. Mikrobiologie, MHH; Förderung: DFG, SFB 621, Teilprojekt B8

Mutation und Rekombination während der chronischen Kolonisation mit Helicobacter pylori

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Achtman, Mark (Prof., Ph.D.), University College Cork, Irland; Meyer, Thomas F. (Prof. Dr. rer. nat) und Aebischer, Toni (Dr. rer. nat.), MPI für Infektionsbiologie, Berlin; Correa, Pelayo (Prof., MD.), Vanderbilt Univ., Nashville, USA; Förderung: DFG NV

Genetic adaption of H. pylori to the host individual

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Achtman, Mark (Prof.,

Ph.D.), University College Cork, Irland; Meyer, Thomas F. (Prof. Dr. rer. nat) und Aebischer, Toni (Dr. rer. nat.), MPI für Infektionsbiologie, Berlin; Correa, Pelayo (Prof., MD.), Vanderbilt Univ., Nashville, USA; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

INCA: The role of chronic INfections in the development of CAncer: Predictive bacterial markers of tumorigenic potential in Helicobacter pylori

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Labigne, Agnès (Prof., Ph.D.), Institut Pasteur, Paris, Frankreich; Mégraud, Francis (Prof., Ph.D.), Univ. Bordeaux, Frankreich; Förderung: EU-IP 6. Rahmenprogramm

Genomic diversity of Helicobacter pylori

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hacker, Jörg (Prof. Dr. rer. nat.), Robert-Koch-Institut, Berlin, und 30 weitere europäische Kooperationspartner; Förderung: EU NoE-Europathogenomics 6. Rahmenprogramm

Parasite and host genetic diversity in Helicobacter infections (ERA-NET Pathogenomics/Verbund HELDIVNET)

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), Medizinische Mikrobiologie, MHH; Achtman, Mark (Prof., Ph.D.), University College Cork, Irland; Machado, José (Prof., Ph.D.), Univ. of Porto, Portugal; Labigne, Agnès (Prof., Ph.D.), Institut Pasteur, Paris; Haas, Rainer (Prof., Ph.D.), Max von Pettenkofer-Institut, München; Förderung: BMBF, Projektträger Jülich

Food-Borne zoonotic infections of humans (FBI-Zoo) zur Epidemiologie, Pathogenese und Wirtsspezifität von bakteriellen zoonotischen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), Medizinische Mikrobiologie, MHH; Förderung: BMBF, DLR

Diversity of Helicobacter pylori in human populations of Central Asia

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Achtman, Mark (Prof., Ph.D.), University College Cork, Irland; Hegay, Tatiana (Ph.D.), Univ. Taschkent, Usbekistan; Förderung: Volkswagen-Stiftung

Kosten von nosokomialen MRSA-Infektionen

■ Projektleitung: Chaberny, Iris F. (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Gastmeier, Petra (Prof. Dr. med.), Charité, Berlin

Aktion Saubere Hände - Compliance Beobachtungen und Surveillance nosokomialer Infektionen

■ Projektleitung: Chaberny, Iris F. (PD Dr. med.)

Genom- und Postgenom-Untersuchungen an Bakterien (in Zusammenarbeit mit SFB621, Pathobiologie der intestinalen Mukosa, Projekt B8)

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Achtman, Mark (Prof., Ph.D.), University College Cork, Irland; Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Med. Mikrobiologie, MHH; Hänninen, Marja-Liisa (Prof.) - Univ. of Helsinki, Finnland

Mechanisms of orientation and targeted distribution of pathogenic Helicobacter species in the gastrointestinal mucosa

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schreiber, Sören (PD Dr. med.), Univ. Bochum; Hughes, Kelly T. (Prof., Ph.D.), Univ. of Utah, USA; Mizote, Tomoko (Ph.D.), Yamaguchi Univ., Japan; Aizawa, Shin-Ichi (Prof., Ph.D.), Univ of Hiroshima, Japan; Taylor, Barry L. (Prof., Ph.D.) und Johnson, Mark (Ph.D.), Loma Linda Univ., USA

Charakterisierung eines potentiellen chlamydialen Toxins

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Genth, Harald (Dr. med.), Toxikologie, MHH; Hofmann, Fred (PD Dr. rer. nat.), Toxikologie, MHH

Antimikrobielle Imprägnerung von Kunststoffen für die Infektionsprävention

■ Projektleitung: Kola, Axel (PD Dr. med.)

Retrospektive Analyse der Voriconazol-Prophylaxedaten bei lungentransplantierten Patienten aus den Jahren 2001 - 2005

■ Projektleitung: Matter, Frauke (PD Dr. med.)

Untersuchung der Filtrationsleistungen von wiederaufbereitbaren Wasserfiltern

■ Projektleitung: Vonberg, Ralf-Peter (PD Dr. med.)

Originalpublikationen

Amara U, Rittirsch D, Flierl M, Bruckner U, Klos A, Gebhard F, Lambris JD, Huber-Lang M. Interaction between the coagulation and complement system. *Adv.Exp.Med.Biol.* 2008;632:71-79

Balke B, Schmoltdt S, Häußler S, Suerbaum S, Heesemann J, Hogardt M. A German external quality survey of diagnostic microbiology of respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. *J.Cyst Fibros* 2008;7(1):7-14

Chaberny IF. Kompromisslos - Infektionskontrollen in Krankenhäusern sind unerlässlich. *Niedersächsisches Ärzteblatt* 2008;81(4):22

Chaberny IF, Bindseil A, Sohr D, Gastmeier P. A Point-prevalence Study for MRSA in a German University Hospital to Identify Patients at Risk and to Evaluate an Established Admission Screening Procedure. *Infection* 2008;36(6):526-532

- Chaberny IF, Möller L, Graf K. Händehygiene und Kampagnen. *Pneumologie* 2009;63:219-221
- Chaberny IF, Schwab F, Ziesing S, Suerbaum S, Gastmeier P. Impact of routine surgical ward and intensive care unit admission surveillance cultures on hospital-wide nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a university hospital: an interrupted time-series analysis. *J.Antimicrob.Chemother.* 2008;62(6):1422-1429
- Chassin C, Vimont S, Cluzeaud F, Bens M, Goujon JM, Fernandez B, Hertig A, Rondeau E, Arlet G, Hornef MW, Vandewalle A. TLR4 Facilitates Translocation of Bacteria across Renal Collecting Duct Cells. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2008;19(12):2364-2374
- Edele F, Molenaar R, Gütle D, Dudda JC, Jakob T, Homey B, Mebius R, Hornef M, Martin SF. Cutting edge: instructive role of peripheral tissue cells in the imprinting of T cell homing receptor patterns. *J.Immunol.* 2008;181(6):3745-3749
- Gastmeier P, Sohr D, Schwab F, Behnke M, Zuschneid I, Brandt C, Dettenkofer M, Chaberny IF, Rüdén H, Geffers C. Ten years of KISS: the most important requirements for success. *J.Hosp.Infect.* 2008;70 Suppl 1:11-16
- Ge Z, Sterzenbach T, Whary MT, Rickman BH, Rogers AB, Shen Z, Taylor NS, Schauer DB, Josenhans C, Suerbaum S, Fox JG. *Helicobacter hepaticus* HHG1 is a pathogenicity island associated with typhlocolitis in B6.129-IL10 tm1Cgn mice. *Microbes Infect.* 2008;10(7):726-733
- Gottlieb J, Mattner F, Weissbrodt H, Dierich M, Fuehner T, Strueber M, Simon A, Welte T. Impact of graft colonization with gram-negative bacteria after lung transplantation on the development of bronchiolitis obliterans syndrome in recipients with cystic fibrosis. *Respir.Med.* 2009;103(5):743-749
- Graf K, Cohrs A, Gastmeier P, Kola A, Vonberg RP, Mattner F, Sohr D, Chaberny IF. An outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease (CDAD) in a German university hospital. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 2008;DOI: 10.1007/s10096-008-0655-7
- Heuer W, Elter C, Demling A, Suerbaum S, Heidenblut T, Bach FW, Hannig M, Stiesch-Scholz M. Analyse der initialen Biofilmbildung auf oberflächenmodifizierten Healing-Abutments. *Dt.Zahnaerztl. Z.* 2008;63(9):632-638
- Klos A, Thalmann J, Peters J, Gerard HC, Hudson AP. The transcript profile of persistent *Chlamydia pneumoniae* in vitro depends on the means by which persistence is induced. *FEMS Microbiol.Lett.* 2009;291(1):120-126
- Kohlenberg A, Schwab F, Geffers C, Behnke M, Rüdén H, Gastmeier P. Time-trends for Gram-negative and multidrug-resistant Gram-positive bacteria associated with nosocomial infections in German intensive care units between 2000 and 2005. *Clin.Microbiol.Infect.* 2008;14(1):93-96
- Kola A, Chaberny IF, Gastmeier P. Umfrage: Eindämmung von MRSA-Infektionen in chirurgischen Kliniken; Screeningkonzepte - wie weit müssen sie gehen; was ist übertrieben? *Chir Praxis* 2008; 69:383-386
- Kulick S, Moccia C, Didelot X, Falush D, Kraft C, Suerbaum S. Mosaic DNA imports with interspersions of recipient sequence after natural transformation of *Helicobacter pylori*. *PLoS ONE* 2008;3(11):e3797
- Kulick S, Moccia C, Kraft C, Suerbaum S. The *Helicobacter pylori* mutY homologue HP0142 is an antimutator gene that prevents specific C to A transversions. *Arch.Microbiol.* 2008;189(3):263-270

- Malm S, Walter K, Engel R, Maass S, Pfau S, Hübner G, Lindner B, Holst O, Ehlers S, Bange FC. In vitro and in vivo characterization of a Mycobacterium tuberculosis mutant deficient in glycosyltransferase Rv1500. *Int.J.Med.Microbiol.* 2008;298(7-8):645-655
- Mattner F, Kola A, Fischer S, Becker T, Haverich A, Simon A, Suerbaum S, Gastmeier P, Weissbrodt H, Strüber M. Impact of Bacterial and Fungal Donor Organ Contamination in Lung, Heart-Lung, Heart and Liver Transplantation. *Infection* 2008; 36(3):207-212
- Mattner F, Sykora KW, Meissner B, Heim A. An Adenovirus Type F41 Outbreak in a Pediatric Bone Marrow Transplant Unit: Analysis of Clinical Impact and Preventive Strategies. *Pediatr.Infect. Dis.J.* 2008;27(5):419-24(5):419-424
- Menard S, Förster V, Lotz M, Gütle D, Duerr CU, Gallo RL, Henriques-Normark B, Pütsep K, Andersson M, Glocker EO, Hornef MW. Developmental switch of intestinal antimicrobial peptide expression. *J.Exp.Med.* 2008;205(1):183-193
- Meyer-Hoffert U, Hornef M, Henriques-Normark B, Normark S, Andersson M, Pütsep K. Identification of heparin/heparan sulfate interacting protein as a major broad-spectrum antimicrobial protein in lung and small intestine. *FASEB J.* 2008; 22(7):2427-2434
- Meyer-Hoffert U, Hornef MW, Henriques-Normark B, Axelsson LG, Midtvedt T, Pütsep K, Andersson M. Secreted enteric antimicrobial activity localizes to the mucus surface layer. *Gut* 2008;57(6):764-771
- Njau F, Wittkop U, Rohde M, Haller H, Klos A, Wagner AD. In vitro neutralization of tumor necrosis factor- α during Chlamydia pneumoniae infection impairs dendritic cells maturation/function and increases chlamydial progeny. *FEMS Immunology & Medical Microbiology* 2009;55(2):215-225
- Reeves EP, Ali T, Leonard P, Hearty S, O'Kennedy R, May FE, Westley BR, Josenhans C, Rust M, Suerbaum S, Smith A, Drumm B, Clyne M. Helicobacter pylori Lipopolysaccharide Interacts With TFF1 in a pH-Dependent Manner. *Gastroenterology* 2008; 135(6):2043-2054
- Ruschulte H, Franke M, Gastmeier P, Zenz S, Mahr KH, Buchholz S, Hertenstein B, Hecker H, Piepenbrock S. Prevention of central venous catheter related infections with chlorhexidine gluconate impregnated wound dressings: a randomized controlled trial. *Ann.Hematol.* 2009;88(3):267-272
- Schwarz S, Morelli G, Kusecek B, Manica A, Baloux F, Owen RJ, Graham DY, van der Merwe S, Achtman M, Suerbaum S. Horizontal versus familial transmission of Helicobacter pylori. *PLoS Pathog.* 2008;4(10):e1000180
- Schweinitzer T, Mizote T, Ishikawa N, Dudnik A, Inatsu S, Schreiber S, Suerbaum S, Aizawa SI, Josenhans C. Functional characterization and mutagenesis of the proposed behavioral sensor TlpD of Helicobacter pylori. *J.Bacteriol.* 2008; 190(9):3244-3255
- Scola AM, Johswich KO, Morgan BP, Klos A, Monk PN. The human complement fragment receptor, C5L2, is a recycling decoy receptor. *Mol.Immunol.* 2009;46(6):1149-1162
- Sommer K, Njau F, Wittkop U, Thalmann J, Bartling G, Wagner A, Klos A. Identification of high- and low-virulent strains of Chlamydia pneumoniae by their characterization in a mouse pneumonia model. *FEMS Immunol.Med.Microbiol.* 2009; 55(2):206-214
- Sterzenbach T, Bartonickova L, Behrens W, Brenneke B, Schulze J, Kops F, Chin EY, Katzwitsch E, Schauer DB, Fox JG, Suerbaum S, Josenhans C.

- Role of the *Helicobacter hepaticus* flagellar sigma factor FliA in gene regulation and murine colonization. *J.Bacteriol.* 2008;190(19):6398-6408
- Sürken M, Keller C, Röhker C, Ehlers S, Bange FC. Anaerobic arginine metabolism of *Mycobacterium tuberculosis* is mediated by arginine deiminase (*arcA*), but is not essential for chronic persistence in an aerogenic mouse model of infection. *Int. J.Med.Microbiol.* 2008;298(7-8):657-661
- Vonberg RP, Behnke M, Rüden H, Gastmeier P. Kosten durch Harnwegsinfektionen in Deutschland : eine Hochrechnung der Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems. *Urologe A.* 2008;47(1):54-58
- Vonberg RP, Gastmeier P. Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö: zunehmende Inzidenz in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin* 2008; (15)117-122
- Vonberg RP, Reichardt C, Behnke M, Schwab F, Zindler S, Gastmeier P. Costs of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J.Hosp.Infect.* 2008;70(1):15-20
- Vonberg RP, Sander C, Gastmeier P. Consumer attitudes about health care acquired infections: a German survey on factors considered important in the choice of a hospital. *Am.J.Med.Qual.* 2008; 23(1):56-59
- Vonberg RP, Sedlacek L, Chaberny IF, Suerbaum S, Gastmeier P, Linde HJ. Multiple Abszesse bei immunkompetenten Patienten durch Panton-Valentini-Leukozidin-positiven *Staphylococcus aureus*. *Hautarzt* 2008;59(4):319-322
- Vonberg RP, Sohr D, Bruderek J, Gastmeier P. Impact of a silver layer on the membrane of tap water filters on the microbiological quality of filtered water. *BMC Infect.Dis.* 2008;8(1):133
- Vonberg RP, Wolter A, Chaberny IF, Kola A, Ziesing S, Suerbaum S, Gastmeier P. Epidemiology of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria: Data from an university hospital over a 36-month period. *Int.J.Hyg. Environ. Health* 2008; 211(3-4):251-257
- Wittkop U, Peppmueller M, Njau F, Leibold W, Klos A, Krausse-Opatz B, Hudson AP, Zeidler H, Haller H, Wagner AD. Transmission of *Chlamydia pneumoniae* from dendritic cells to macrophages does not require cell-to-cell contact in vitro. *J.Microbiol.Methods* 2008;72(3):288-295
- Wolf HH, Leithauser M, Maschmeyer G, Salwender H, Klein U, Chaberny I, Weissinger F, Buchheidt D, Ruhnke M, Egerer G, Cornely O, Fatkenheuer G, Mousset S. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology : guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann.Hematol.* 2008;87(11):863-876
- Wolkewitz M, Vonberg RP, Grundmann H, Beyersmann J, Gastmeier P, Bärwolff S, Geffers C, Behnke M, Rüden H, Schumacher M. Risk factors for the development of nosocomial pneumonia and mortality on intensive care units: application of competing risks models. *Crit.Care* 2008;12(2):R44
- Woltering R, Hoffmann G, Daniels-Haardt I, Gastmeier P, Chaberny IF. MRSA-Prävalenz in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen eines Landkreises. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 2008;133(19):999-1003
- Yang T, Stark P, Janik K, Wigzell H, Rottenberg ME. SOCS-1 Protects against *Chlamydia pneumoniae*-Induced Lethal Inflammation but Hampers Effective Bacterial Clearance. *J.Immunol.* 2008; 180(6):4040-4049

Übersichtsarbeiten

Chassin C, Vandewalle A. Role inattendu de l'arginine vasopressine comme inhibiteur de la reponse immunitaire. *Med.Sci.(Paris)* 2008;24(6-7):564-566

Gastmeier P, Vonberg RP. Outbreaks of nosocomial infections: lessons learned and perspectives. *Curr. Opin.Infect.Dis.* 2008;21(4):357-361

Hornef MW, Henriques-Normark B, Normark S. The function and biological role of toll-like receptors in infectious diseases: an update. *Curr.Opin. Infect.Dis.* 2008;21(3):304-312

Klare I, Werner G, Witte W, Fahr AM, Vonberg R. Vancomycin-resistente Enterokokken in deutschen Krankenhäusern 2006/2007. *Epidemiologisches Bulletin* 2008;(23)179-189

Kümpers P, Tiede A, Kirschner P, Girke J, Ganser A, Peest D. Legionnaires' disease in immunocompromised patients: a case report of *Legionella longbeachae* pneumonia and review of the literature. *J.Med.Microbiol.* 2008;57(Pt 3):384-387

Stockinger S, Decker T. Novel functions of type I interferons revealed by infection studies with *Listeria monocytogenes*. *Immunobiology* 2008; 213(9-10):889-897

Vonberg R. *Clostridium difficile*: a challenge for hospitals. *International Hospital* 2008; 34(7):5-7

Vonberg RP. What is the use of routine endotracheal surveillance cultures in ventilated patients? *Indian J.Med.Sci.* 2008;62(8):299-301

Vonberg RP, Gastmeier P. Prävention der *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö (CDAD) - Europäische Guidelines zur Erstellung von nationalen oder lokalen Empfehlungen. *Hyg Med* 2008; 33(9):361-365

Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tüll P, Gastmeier P. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin.Microbiol. Infect.* 2008; 14(Suppl.5):2-20

Buchbeiträge, Monografien

Bange FC, Hahn H, Kaufmann S HE, Ulrichs T. Mykobakterien. In:Hahn H, Kaufmann S HE, Schulz TF, Suerbaum S. [Hrsg.]:*Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie: mit 157 Tabellen.-6., komplett überarb. Aufl.-Heidelberg:Springer Medizin, 2009.-S.354-367*

Hahn H, Kaufmann S HE, Schulz TF, Suerbaum S. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie : mit 157 Tabellen.:Springer-Lehrbuch.-6., komplett überarb. Aufl.-Heidelberg:Springer Medizin, 2009.-S.XXIV, 890 S. 498 Ill.*

Heim A, Vonberg RP, Ziesing S. Gewinnung und Handhabung von Materialien zur mikrobiologischen Diagnostik. In:Hahn H, Kaufmann S HE, Schulz TF, Suerbaum S. [Hrsg.]:*Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie: mit 157 Tabellen.-6., komplett überarb. Aufl.-Heidelberg:Springer Medizin, 2009.-S.125-129*

Josenhans C, Hahn H. Bakterien: Vermehrung und Stoffwechsel. In:Hahn H, Kaufmann S HE, Schulz TF, Suerbaum S. [Hrsg.]:*Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie: mit 157 Tabellen.-6., komplett überarb. Aufl.-Heidelberg:Springer Medizin, 2009.-S.186-187*

Josenhans C, Hahn H, Streeck RE. Bakterien: Definition und Aufbau. In:Hahn H, Kaufmann S HE, Schulz TF, Suerbaum S. [Hrsg.]:*Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie: mit 157 Tabellen.-6., komplett überarb. Aufl.-Heidelberg:Springer Medizin, 2009.-S.175-176*

Klos A. Chlamydien. In:Hahn H, Kaufmann S HE, Schulz TF, Suerbaum S. [Hrsg.]:*Medizinische*

Mikrobiologie und Infektiologie: mit 157 Tabellen.-6., komplett überarb. Aufl.-Heidelberg:Springer Medizin, 2009.-S.416-424

Prange H, Vonberg RP, Miksits K. Bakterielle Meningitis. In:Hahn H, Kaufmann S HE, Schulz TF, Suerbaum S. [Hrsg.]:Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie: mit 157 Tabellen.-6., komplett überarb. Aufl.-Heidelberg:Springer Medizin, 2009.-S.792-798

Rust M, Schweinitzer T, Josenhans C. Helicobacter Flagella, Motility and Chemotaxis. In:Yamaoka Y. [Hrsg.]:Helicobacter pylori : molecular genetics and cellular biology.Caister Academic, 2008.

Stockinger S, Decker T. Stats and Infection. In: Stephanou A. [Hrsg.]:JAK-STAT Pathway in Disease.-Austin: Landes Bioscience, 2008.

Suerbaum S. Helicobacter. In:Hahn H, Kaufmann S HE, Schulz TF, Suerbaum S. [Hrsg.]:Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie: mit 157 Tabellen.-6., komplett überarb. Aufl.-Heidelberg:Springer Medizin, 2009.-S.290-295

Suerbaum S, Bockemühl J, Karch H. Enterobakterien. In:Hahn H, Kaufmann S HE, Schulz TF, Suerbaum S. [Hrsg.]:Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie: mit 157 Tabellen.-6., komplett überarb. Aufl.-Heidelberg:Springer Medizin, 2009.-S.237-264

Suerbaum S, Hahn H. Die Medizinische Mikrobiologie im 21. Jahrhundert. In:Hahn H, Kaufmann S HE, Schulz TF, Suerbaum S. [Hrsg.]:Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie: mit 157 Tabellen.-6., komplett überarb. Aufl.-Heidelberg:Springer Medizin, 2009.-S.3-4

Suerbaum S, Miksits K. Campylobacter. In:Hahn H, Kaufmann S HE, Schulz TF, Suerbaum S. [Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie: mit

157 Tabellen.-6., komplett überarb. Aufl.-Heidelberg:Springer Medizin, 2009.-S.286-289

Suerbaum S, Schulz TF. Einleitung zu den klinisch-infektiologischen Kapiteln. In:Hahn H, Kaufmann S HE, Schulz TF, Suerbaum S. [Hrsg.]:Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie: mit 157 Tabellen.-6., komplett überarb. Aufl.-Heidelberg:Springer Medizin, 2009.-S.779

Vonberg RP, Ziesing S, Heim A. Klinische Diagnostik. In:Hahn H, Kaufmann S HE, Schulz TF, Suerbaum S. [Hrsg.]:Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie: mit 157 Tabellen.-6., komplett überarb. Aufl.-Heidelberg:Springer Medizin, 2009.-S.121-123

Ziesing S, Heim A, Vonberg RP. Methoden der mikrobiologischen Diagnostik. In:Hahn H, Kaufmann S HE, Schulz TF, Suerbaum S. [Hrsg.]:Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie: mit 157 Tabellen.-6., komplett überarb. Aufl.-Heidelberg:Springer Medizin, 2009.-S.131-149

Abstracts

2008 wurden 54 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Chaberny, Iris F. (PD Dr. med.): Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA) im Krankenhaus: Surveillance und Intervention.

Kola, Axel (PD Dr. med.): Einsatz mikrobiologischer Methoden zur Aufklärung der nosokomialen Ausbreitung bakterieller Infektionserreger.

Promotionen

Johswich, Kai (Dr. rer. nat.): Ligand specificity, regulation and internalization of the C5a receptor-like 2 and The role of the C5a receptor in a dextran sulphate induced model of inflammatory bowel disease.

Olbermann, Patrick (Dr. rer. nat.): Die *H. pylori*-Pathogenitätsinsel: bakterielle Diversität und Wirtsinteraktion.

Schwarz, Sandra (Dr. rer. nat.): Genetische und phänotypische Variabilität von *Helicobacter pylori* während der Infektion und nach natürlicher Transmission.

Thalmann, Jessica (Dr. rer. nat.): Functional characterizations of *Chlamydia trachomatis* protein CT166 and host cell responses in chlamydial persistence.

Troost, Esther (Dr. med.): Interleukin polymorphisms in *Helicobacter pylori* associated gastric cancer.

Diplome

Ebeling, Jenny (Dipl.-Biol.): Charakterisierung eines non-aviären *Chlamydia psittaci*-Isolats im Tiermodell.

Master

Borchert, Sophie (M.Sc., Biomedizin): Investigation of protein-protein interactions of the *Helicobacter pylori* flagellar system and of inhibitory compounds on viability and motility of *Campylobacteriales*.

Wissenschaftspreise

Hornof, Mathias (Prof. Dr.): Robert Koch Förderpreis der Stadt Clausthal-Zellerfeld.

Johswich, Kai (Dr. rer. nat.): Wilhelm-Hirte-Preis.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.): Gewähltes Mitglied des DFG-Fachkollegiums „Mikrobiologie, Virologie, Immunologie; Mitglied des

Senatsausschusses für Angelegenheiten der Sonderforschungsbereiche der DFG; Schriftführer der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM); Gutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft in allen Förderverfahren; Gutachter der Studienstiftung des deutschen Volkes; Gutachter des Wellcome Trusts; Gutachter des Medical Research Council (U.K.); Gutachter des Biotechnology and Biological Sciences Research Council (U.K.); Gutachter des Medical Research Council (Irland); Gutachter der Wilhelm-Sander-Stiftung; Gutachter der German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development (G.I.F.); Gutachter von Genome Canada; Sprecher des IRTG 1273 „Strategies of human pathogens to establish acute and chronic infections“ der MHH und des Karolinska-Instituts, Stockholm; Koordinator im BMBF-Verband HELDIVNET im ERA-NET Pathogenomics; Editor der Archives of Microbiology; Editorial Board Mitglied des International Journal of Medical Microbiology; Gutachter für Science; Gutachter für PNAS; Gutachter für nature structural & molecular biology; Gutachter für Molecular Microbiology; Gutachter für Cellular Microbiology; Gutachter für Gastroenterology.

Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.): Gutachter für Infection and Immunity; Gutachter für FEMS Immunology and Medical Microbiology; Gutachter für Molecular Microbiology; Gutachter für Microbiology; Gutachter für International Journal of Medical Microbiology; Gutachter für Archives of Microbiology.

Chaberny, Iris F. (PD Dr. med.): Benanntes Mitglied der Ständigen Arbeitsgemeinschaft Allgemeine und Krankenhaushygiene der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM); Gutachter für Clinical Infectious Diseases; Gutachter für Clinical Microbiology and Infection; Gutachter für

Emerging Infectious Diseases; Gutachter für Hygiene u. Medizin; Gutachter für International Journal of Hygiene and Environmental Health; Gutachter für Journal of Antimicrobial Chemotherapy.

Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied von Microbes and Infection; Editorial Board Mitglied von Journal of Innate Immunity; Gutachter für Journal of Experimental Medicine; Gutachter für Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.; Gutachter für Journal of Immunology; Gutachter für Journal of Biological Chemistry;; Gutachter für Infection and Immunity; Gutachter für Journal of Bacteriology; Gutachter für Journal of Molecular Medicine; Gutachter für Immunological Letters; Gutachter für Microbes and Infection; Gutachter für Journal of Cellular Microbiology; Gutachter für Journal of Leukocyte Biology; Gutachter für GUT; Gutachter für Immunology; Gutachter für FEBS; Gutachter für Journal of Investigative Dermatology.

Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für die DFG; Gutachter für das Health Research Board Ireland (HRBI); Mitglied im Vorstand des Graduiertenprogramms ZIB (Zentrum für Infektionsbiologie) der Hannover Biomedical Research School (im Exzellenzcluster HBRS-MHH); Mitglied im Vorstand des Graduiertenkollegs (DFG) IRTG 1273; Gutachter für Cellular Microbiology; Gutachterin für Infection and Immunity; Gutachter für Journal of Bacteriology; Gutachter für APMIS; Gutachter für International Journal for Medical Microbiology; Gutachter für Microbiology; Gutachter für European Journal of Biochemistry; Gutachter für Helicobacter; Gutachter für Research in Microbiology.

Klos, Andreas (Prof. Dr. med.): Gutachter für Applied and Environmental Microbiology (AEM); Gutachter für Archives of Microbiology; Gutach-

ter für BMC Microbiology; Gutachter für Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology (CDLI); Gutachter für European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases; Gutachter für FEMS Immunology & Medical Microbiology; Gutachter für Immunology Letters; Gutachter für Infection and Immunity; Gutachter für Journal of Bacteriology; Gutachter für Journal of Clinical Microbiology; Gutachter für Journal of Molecular Medicine; Gutachter für The Journal of Infectious Diseases; Gutachter für Nature; Gutachter für Zoonoses and Public Health.

Kola, Axel (PD Dr. med.): Gutachter für Intensive Care Medicine.

Mattner, Frauke (PD Dr. med.): Gutachter für Journal of Hospital Infection; Gutachter für Transplantation; Gutachter für American Journal of Transplantation.

Institut für Molekularbiologie

■ **Direktor: Prof. Dr. Achim Gossler**

Tel.: 0511/532-4322 • E-Mail: gossler.achim@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover.de/218.html>

Forschungsprofil

Der Arbeitsschwerpunkt der Abteilung liegt auf der Analyse molekularer Mechanismen, die der Ausbildung des Körperplans sowie der Differenzierung und Organogenese zugrunde liegen. Innerhalb dieser Thematik werden grundlegende musterbildende Prozesse einerseits, die Entwicklung einzelner Organe und ihrer differenzierten Zelltypen andererseits mit molekularbiologisch-molekulargenetischen Techniken untersucht. Darüber hinaus sind grundsätzliche Fragen und Mechanismen der Zellzykluskontrolle, auch im Hinblick auf ihre Bedeutung für die Tumorentstehung, zentrale Themen einer Arbeitsgruppe, die in Kooperation mit der Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie besteht. Als Modellorganismus dient die Maus. Transgene Mäuse sowie durch homologe Rekombination hergestellte Mutanten sind wesentlicher Bestandteil aller bearbeiteten Fragenkomplexe und werden in der Abteilung hergestellt.

Forschungsprojekte

Musterung und Differenzierung des periotischen Mesenchyms in der Maus

In der Cochlea, dem Hörsinnesorgan von Säugetieren, wandeln Haarsinneszellen, eine durch Schall vermittelte mechanische Stimulation in elektrische Signale um, und leiten diese an auditorische Zentren des Gehirns weiter. Die Erregbarkeit der Haarzellen hängt dabei essentiell von der adäquaten ionischen Zusammensetzung der Endolymphe ab, einer diese Sinneszellen apikal umgebenden extrazellulären Flüssigkeit. Die Aufrechterhaltung des ionischen Milieus ist ein aktiver Prozess, der vor allem aus dem schnellen intra- und interzellulären Rücktransport von Kalium-Ionen aus den erregten Sinneszellen durch ein Netzwerk von Bindegewebszellen des Innenohrs (otischen Fibrozyten) und die Stria vascularis, einer spezialisierten epithelialen Struktur der Seitenwand des cochleären Ganges, in die Endolymphe besteht. Die Bedeutung dieses Prozesses für die Funktion des Innenohrs wird dadurch hervorgehoben, dass viele der heute bekannten, erblich bedingten Hörfunktionsstörungen auf eine gestörte Endolympphemöostase zurückzuführen sind. Trotz der enormen Bedeutung der otischen Fibrozyten und der Stria vascularis für die Physiologie des Hörens, ist bis heute kaum geklärt, wie diese Gewebe aus einem homogenen Vorläufergewebe, dem periotischen Mesenchym, während der Entwicklung des Innenohrs hervorgehen und wie die zugrunde liegenden Musterungs- und Differenzierungsprozesse auf molekularer Ebene reguliert werden.

Wir konnten in molekulargenetischen Studien an Mausembryonen in den letzten Jahren nachweisen, dass dem T-Box-Gen Tbx18 eine wichtige regulatorische Rolle in diesen Entwicklungsprozessen zukommt. T-Box- (Tbx) Gene kodieren eine phylogenetisch konservierte Gruppe von Transkriptions-

faktoren, die durch ein hochkonserviertes, etwa 180 Aminosäuren umfassendes DNA-Bindungsmotiv, die T-Box, charakterisiert sind. Sie spielen eine kritische Rolle in vielen Prozessen der Embryonalentwicklung, über ihre Beteiligung an der Entwicklung des Innenohrs von Vertebraten war bis dato jedoch wenig bekannt. In einer umfassenden Analyse der Expression aller Mitglieder der T-Box Genfamilie konnten wir mit Tbx18, ein Mitglied der Tbx1/Tbx10-Subfamilie identifizieren, das eine sehr spezifische Expression im inneren Kompartiment des periotischen Mesenchyms, den sich daraus ableitenden otischen Fibrozyten des Spirallimbus und des Spiralligaments und der Stria vascularis aufweist. [Abbildung 1] Dies deutete auf eine Funktion dieses Gens in der Aufteilung des periotischen Mesenchyms

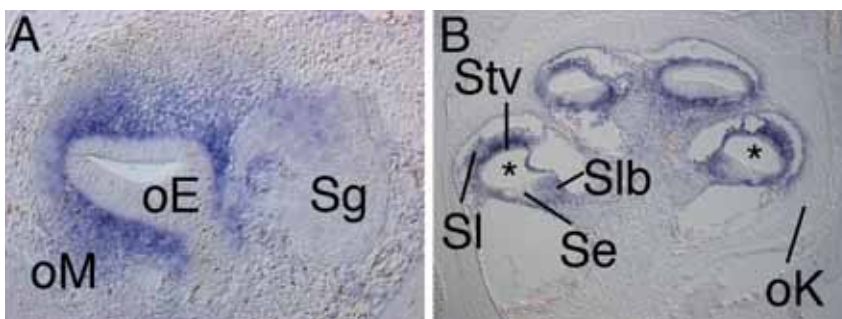


Abb. 1: (A) Die Expression von Tbx18 im Innenohr ist bei E12.5 auf den inneren Ring des otischen Mesenchyms beschränkt. (B) Nach der Bildung der otischen Kapsel findet sich Tbx18 Expression am Tag E18.5 in otischen Fibrozyten des Spiralligaments der Seitenwand und des Spirallimbus. Sterne (*) markieren die Endolymphenräume der Scala media. oE, otisches Epithel; oK, otische Kapsel; oM, otisches Mesenchym, Se, Sinnesepithel; Sl, Spiralligament; Slb, Spirallimbus; Sg, Spiralganglion; Stv, Stria vascularis.

in den inneren Bereich von otischen Fibrozyten und den äußeren verknöchernden Kapselanteil sowie eine mögliche Funktion in der Differenzierung des primitiven periotischen Mesenchyms in otische Fibrozyten. Um die funktionelle Bedeutung von Tbx18 in diesen Prozessen in der Maus zu klären, generierten wir eine Tbx18-Nullmutante und analysierten die Konsequenzen des Genverlusts für die Physiologie des Hörens und bestimmten die zugrunde liegenden histologischen und molekularen Veränderungen in der Entwicklung des otischen Mesenchyms. Elektrophysiologische Ableitungen zeigten, dass adulte Tbx18-mutante Tiere taub sind. Das endolymphatische Potential (EP), dessen Höhe ein Maß für das (K⁺) Ionenungleichgewicht zwischen Endolymphen und perilymphatischer Flüssigkeit darstellt, war nicht vorhanden. Dies deutete auf einen gestörten Rücktransport von Kalium-Ionen in die Endolymphen. Histologische Analysen der adulten Tbx18-Innenohren zeigten einen partiellen Verlust otischer Fibrozyten der cochleären Seitenwand und eine Degeneration der Stria vascularis, während die Sinneszellen zu diesem Zeitpunkt histologisch unverändert erschienen. Weitergehende molekulare Untersuchungen bestätigten den Verlust verschiedener Klassen von otischen Fibrozytensubtypen sowie eine Abwesenheit bzw. Reduktion der Anzahl von Basalzellen und Intermedialzellen in der Stria vascularis, was ursächlich für den beobachteten Zusammenbruch des EPs sein dürfte. [Abbildung 2] Da Tbx18 nur in Vorläuferzellen nicht aber in ausdifferenzierten Fibrozyten exprimiert ist, stellen sich die beobachteten Veränderungen im adulten Innenohr als Folge von aberranten embryonalen

Musterbildungs- und Differenzierungsprozessen im otischen Mesenchym dar. Für diese Vermutung konnten wir in detaillierten Untersuchungen verschiedener embryonaler Stadien unterstützende Evidenzen finden. So zeigte sich bereits in neugeborenen Mäusen eine partielle Ausweitung der otischen Kapsel und damit eine Verkleinerung des Anteils von otischen Fibrozyten, eine Fehldifferenzierung der otischen Fibrozyten, und ein Verlust der mesenchymalen Kondensation, durch die die Basalzellen der Stria vascularis gebildet werden. Ein Teil dieser Störungen konnte auf eine noch frühere phänotypische Veränderung in der Entwicklung des periotischen Mesenchyms zurückverfolgt werden. Im

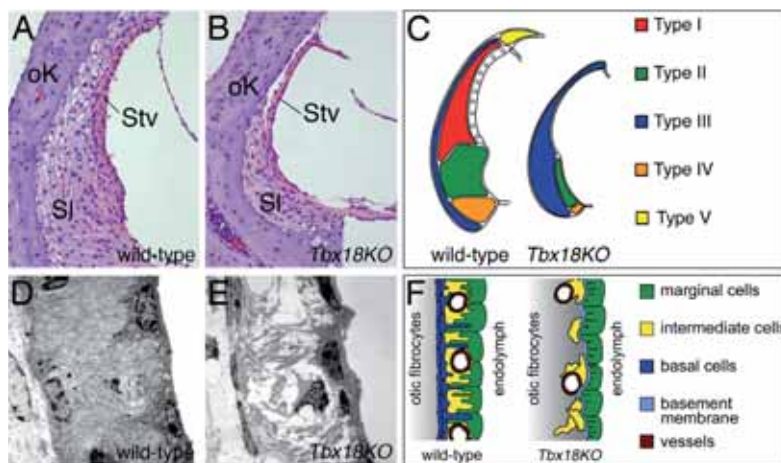


Abb. 2: (A,B) Haematoxylin/Eosin-Färbungen auf Dünnschnitten zeigen Defekte in den Fibrozyten der cochleären Seitenwand und der Stria vascularis in adulten *Tbx18*-defizienten Innenohren. (C) Vergleichende schematische Darstellung der Fibrozytendifferenzierung in der cochleären Seitenwand von Wildtyp-Mäusen und *Tbx18*KO-Tieren. (D,E) Ultrastrukturelle Defekte der Stria vascularis in adulten *Tbx18*-defizienten Innenohren. (F) Schematische Darstellung der gestörten zellulären Architektur der Stria vascularis in adulten *Tbx18*-defizienten Innenohren. Abkürzungen wie in Abb.1.

Gegensatz zum Wildtyp, bei dem eine klare Trennung zwischen dem inneren Bereich des periotischen Mesenchyms, aus dem sich die otischen Fibrozyten ableiten, und dem umgebenden Bereich, der das Kapselgewebe bildet, bereits kurz nach der Rekrutierung des otischen Mesenchyms evident ist, zeigte sich in der *Tbx18*-Mutante, dass diese Kompartimentgrenze nicht korrekt etabliert wird. Die Zellen beider Bereiche vermischten sich, was die Ursache der weiteren Differenzierungsstörungen im inneren Fibrozytenkompartiment darstellen dürfte. Diese Ergebnisse geben wichtige Hinweise auf die genetische Kontrolle von Musterbildungs- und Differenzierungsprozessen im otischen Mesenchym, sie etablieren eine Abfolge von Schritten in der Bildung der Stria vascularis und sie dokumentieren die essentielle bisher aber unterschätzte Rolle von otischen Bindegewebszellen für die Physiologie des Hörens und die Entstehung von Hörschwächen und Taubheit. In zukünftigen Arbeiten werden wir die von *Tbx18* regulierten molekularen Prozesse weitergehend analysieren, welche die Kompartimentierung des otischen Mesenchyms vermitteln.

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schweizer, Michaela (Dr. med.), Maier, Hannes (Dr. rer. nat.), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Förderung: DFG, Land Niedersachsen

Weitere Forschungsprojekte

Die Funktion von Uncx4.1 in der anterior-posterioren Polarisierung der Somiten der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Mansouri, Ahmed (Prof. Dr. rer. nat.), MPI für Biophysikalische Chemie, Göttingen; Förderung: DFG

Funktionelle Analyse des Tbx18 Gens in der Somitogenese der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.), Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), Molekularbiologie, Breiholz-Dittrich, Oliver (Dr. rer. nat.), Physiologische Chemie, Stanier, Philip (Dr.), Institute of Child Health, London, Mansouri, Ahmed (Prof. Dr. rer. nat.), MPI für Biophysikalische Chemie, Göttingen; Förderung: DFG

Analyse der funktionellen Redundanz der T-Box-Transkriptionsfaktoren Tbx15 und Tbx18 in der Entwicklung der Gliedmaßen in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), Molekularbiologie, Superti-Furga, Andrea (Prof. Dr. med.), Universitätskinderklinik, Freiburg; Förderung: DFG

Analyse der Funktion und Regulation von Tbx18 in der Entwicklung des Uretermesenchyms in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), Molekularbiologie, Breiholz-Dittrich, Oliver (Dr. rer. nat.), Physiologische Chemie, Scherer, Gerd (Prof. Dr. med.), Institut für Humangenetik und Anthropologie, Universität Freiburg, Vanderhaeghen, Pierre (Dr.), Université Libre de Bruxelles, Kemler, Rolf (Prof. Dr. med. vet.), Max-Planck-Institut für Immunbiologie, Freiburg; Förderung: DFG

Analyse des Tbx18 Gens in der Entwicklung des Herzens der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), Molekularbiologie, Christoffels, Vincent (Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam; Förderung: EU (FP6)

Molekulare Analyse der Entwicklung des venösen Herzpols

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), Molekularbiologie, Christoffels, Vincent (Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam; Förderung: DFG (REBIRTH), EU (FP6)

Mobilisierung und Differenzierung epikardialer Zellen in Entwicklung, Homöostase und Regeneration

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam; Förderung: DFG (KFO 136)

Funktionelle Analyse der T-Box Gene Tbx2, Tbx3 und Tbx20 in der Entwicklung der Herzkammern in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam; Förderung: DFG (REBIRTH), EU (FP6)

Biochemische Charakterisierung der T-Box Transkriptionsfaktoren Tbx18 und Tbx20

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH)

Funktionelle Analyse von Tbx3 in der Leberentwicklung

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam; Förderung: DFG (REBIRTH)

Analyse der Funktion von Tbx2 und Tbx3 in der Entwicklung der Mauslunge

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam; Förderung: DFG (REBIRTH)

Molekulargenetische Analyse des Homeoboxtranskriptionsfaktors Noto: Regulation und Identifizierung und Charakterisierung von Zielgenen

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Dittrich-Breiholz, Oliver (Dr. rer. nat.), Physiologische Chemie, MHH; Förderung: DFG/Grundausstattung

Analyse der biochemischen Äquivalenz der Notch Liganden Dll1 und Dll3

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG/Grundausstattung

Struktur-Funktions Analysen des Notchliganden Dll1

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Analyse der Rolle von Notch Signalen im paraxialen Mesoderm mittels konditioneller Notchaktivierung

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Grundausstattung

Untersuchungen zur Funktion des Notchliganden DLL1 im vaskulären Endothel

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Adams, Ralf (Prof. Dr. phil. nat.), Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Münster; Förderung: DFG (REBIRTH)

Untersuchungen zur Funktion von Notchsignalübertragung im Lungenepithel

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH)

Identifizierung des molekularen Mechanismus durch den p27kip1 die Differenzierung von Kolonkarzinom beeinflusst

■ Projektleitung: Malek, Nisar P. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG Einzelantrag

Hepatozelluläres Karzinom: Kontrolle proteolytischer Mechanismen zur Aufrechterhaltung der Gewebekomöostase in Leberepithelien

■ Projektleitung: Malek, Nisar P. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (Klinische Forschergruppe)

Gentherapeutische Strategien zur Verbesserung der Hepatozyten-Transplantation

■ Projektleitung: Malek, Nisar P. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (SFB 738)

Zellproliferationskontrolle

■ Projektleitung: Malek, Nisar P. (Prof. Dr. med.) [Leiter der Arbeitsgruppe]; Förderung: DFG (RE-BIRTH)

Identifizierung, funktionelle Analyse und Entwicklung von medizinischen Wirkstoffkandidaten

■ Projektleitung: Malek Nisar P. (Prof. Dr. med.); Förderung: Bioregio / BMBF

Originalpublikationen

Bergmann C, Fliegau M, Bröchle NO, Frank V, Olbrich H, Kirschner J, Schermer B, Schmedding I, Kispert A, Kränzlin B, Nürnberg G, Becker C, Grimm T, Girschick G, Lynch SA, Kelehan P, Senderek J, Neuhaus TJ, Stallmach T, Zentgraf H, Nürnberg P, Gretz N, Lo C, Lienkamp S, Schäfer T, Walz G, Benzing T, Zerres K, Omran H. Loss of nephrocystin-3 function can cause embryonic lethality, Meckel-Gruber-like syndrome, situs inversus, and renal-hepatic-pancreatic dysplasia. *Am.J.Hum.Genet.* 2008;82(4):959-970

Estrach S, Cordes R, Hozumi K, Gossler A, Watt FM. Role of the Notch ligand Delta1 in embryonic and adult mouse epidermis. *J.Invest.Dermatol.* 2008;128(4):825-832

Farin HF, Mansouri A, Petry M, Kispert A. T-box protein Tbx18 interacts with the paired box protein Pax3 in the development of the paraxial mesoderm. *J.Biol.Chem.* 2008;283(37):25372-25380

Feller J, Schneider A, Schuster-Gossler K, Gossler A. Noncyclic Notch activity in the presomitic

mesoderm demonstrates uncoupling of somite compartmentalization and boundary formation. *Genes Dev.* 2008;22(16):2166-2171

Feyerabend TB, Terszowski G, Tietz A, Blum C, Luche H, Gossler A, Gale NW, Radtke F, Fehling HJ, Rodewald HR. Deletion of Notch1 Converts Pro-T Cells to Dendritic Cells and Promotes Thymic B Cells by Cell-Extrinsic and Cell-Intrinsic Mechanisms. *Immunity* 2009;30(1):67-79

Koch U, Fiorini E, Benedito R, Besseyrias V, Schuster-Gossler K, Pierres M, Manley NR, Duarte A, Macdonald HR, Radtke F. Delta-like 4 is the essential, nonredundant ligand for Notch1 during thymic T cell lineage commitment. *J.Exp.Med.* 2008;205(11):2515-2523

Lausch E, Hermanns P, Farin HF, Alanay Y, Unger S, Nikkel S, Steinwender C, Scherer G, Spranger J, Zabel B, Kispert A, Superti-Furga A. TBX15 mutations cause craniofacial dysmorphism, hypoplasia of scapula and pelvis, and short stature in Cousin syndrome. *Am.J.Hum.Genet.* 2008;83(5):649-655

Nickeleit I, Zender S, Sasse F, Geffers R, Brandes G, Sörensen I, Steinmetz H, Kubicka S, Carlomagno T, Menche D, Gütgemann I, Buer J, Gossler A, Manns MP, Kalesse M, Frank R, Malek NP. Argyrin a reveals a critical role for the tumor suppressor protein p27(kip1) in mediating antitumor activities in response to proteasome inhibition. *Cancer.Cell.* 2008;14(1):23-35

Potok MA, Cha KB, Hunt A, Brinkmeier ML, Leitges M, Kispert A, Camper SA. WNT signaling affects gene expression in the ventral diencephalon and pituitary gland growth. *Dev.Dyn.* 2008;237(4):1006-1020

Trowe MO, Maier H, Schweizer M, Kispert A. Deafness in mice lacking the T-box transcription factor Tbx18 in otic fibrocytes. *Development* 2008;135(9):1725-1734

Winkler ME, Mauritz C, Groos S, Kispert A, Menke S, Hoffmann A, Gruh I, Schwanke K, Haverich A, Martin U. Serum-Free Differentiation of Murine Embryonic Stem Cells into Alveolar Type II Epithelial Cells. *Cloning Stem Cells* 2008;10(1):49-64AC

Abstracts

2008 wurden 14 Abstracts publiziert.

Promotionen

Airik, Rannar (PhD): Molecular analysis of ureter development.

Chauhan, Sangeeta (PhD): Regulation of Cdc20 during the cell cycle.

Geffers, Insa, geb. Poeschel (Dr. rer. nat.): Biochemical non-equivalence of the DSL proteins DLL1 and DLL3.

Hochschild, Juliane, geb. Feller (Dr. rer. nat.):

Die Rolle des Notch-Signalweges im Prozess der Somitogenese.

Müller, Julia (Dr. rer. nat.): Bedeutung von O-Fukosylierung und EGF-Sequenzwiederholungen für die Funktion des Notch-Liganden DLL1.

Sörensen, Inga (Dr. rer. nat.): Analysis of Dll1 function in the vascular system.

Timmerbeul, Inke (Dr. med.): Testing the importance of the p27 degradation pathway in murine models of colon cancer.

Master

Hansen, Birte (M.Sc.): Charakterisierung der Bedeutung von Domänen im DSL-Protein Delta-like 3.

Bachelor

Metzger, Anna (B.Sc.): Identifizierung und Charakterisierung neuer Differenzierungsmarker für das Ureterepithel in der Maus.

Rasche, Andrea (B.Sc.): Untersuchung zur Funktion des F-Box Proteins FBXW5 in der Zentrosomen-duplikation.

Shah, Sadrick (B.Sc.): Die Funktion von Sox9 in der Entwicklung des Innenohrs der Maus.

Wissenschaftspreise

Airik, Rannar (PhD): Molecular analysis of ureter development (Preis des PhD Programms „Molecular Medicine“).

Beckers, Anja (Dr. rer. nat.): Funktionelle Analyse des murinen Homeobox Transkriptionsfaktors Noto (Promotionspreis der MHH).

Malek, Nisar P. (Prof. Dr. med.): Wissenschaftspreis der AIO.

Malek, Nisar P. (Prof. Dr. med.): Johann-Georg-Zimmermann-Preis der Deutschen Hypothekbank.

Patente

Malek, Nisar P. (Prof. Dr. med.):EP07004185.0
Argyirin A/F and derivatives thereof as inhibitors of the degradation of p27 for the treatment of cancer.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.): Fachgutachter für das Fach „Entwicklungsbiologie“ im Fachkollegium „Grundlagen der Biologie und Medizin“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft; Gutachtertätigkeit für die Zeitschriften Development, Genes and Development, Nature, Developmental Cell, MOD/GEP; Vorstand (1.) Gesellschaft für Entwicklungsbiologie.

Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.) : Gutachter: DFG, Studienstiftung des deutschen Volkes, Canadian Research Chair; Gutachtertätigkeit für die Zeitschriften Proceedings of the National Academy of Science (USA), Development, Kidney International, MOD/GEP, Development, Genes and Evolution; Editorial Board Member: Mechanisms of Development, Gene Expression Patterns; Vorstand (2.) Gesellschaft für Entwicklungsbiologie.

Malek, Nisar P. (Prof. Dr. med.): Gutachtertätigkeit für die Zeitschriften EMBO Journal, Proceedings of the National Academy of Science (USA), Molecular and Cellular Biology, Journal of Hepatology, Journal of Virology; Sprecher der Arbeitsgruppe Wirkstoffentwicklung / frühe Phase 1/2 Studien der AIO.

Institut für Transfusionsmedizin

■ **Direktor: Prof. Dr. Rainer Blasczyk**

Tel.: 0511/532-6700 • E-Mail: transfusionsmedizin@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover.de/217.html>

Forschungsprofil

Am Institut für Transfusionsmedizin bestehen die Forschungsschwerpunkte molekulare Immungenetik, molekulare Immuntherapie, molekulare Immunhämatologie, Zelltherapie und Zytapheresetechniken. Der Schwerpunkt molekulare Immungenetik befasst sich mit der Strukturimmunologie humaner MHC Moleküle durch massenspektrometrische Peptidanalytik und röntgenkristallographische Proteinanalytik zur Prädiktion von Funktionsunterschieden für klinische Anwendungen. Der Schwerpunkt molekulare Immuntherapie befasst sich mit dem für die allogene Stammzelltransplantation zentralen Aspekt der Verfügbarkeit Peptid-selektiver T-Zellen gegen Virus- und Tumorantigene. In mehreren Projekten werden daher zum einen auf genomischer und proteomischer Ebene MHC-präsentierte Peptidkandidaten für die Generierung Peptid-selektiver T-Zellen ermittelt und zum anderen Verfahren für die Steuerung von in vitro T-Zellstimulationen und –expansionen entwickelt. Hier spielen Untersuchungen zur Beeinflussung von Crosspräsentationen zwischen den Pathways der MHC Klasse I und II Molekülen eine zentrale Rolle. Die zelltherapeutischen Forschungsprojekte befassen sich mit Strategien zur Toleranzinduktion für ein verbessertes Engraftment von Stamm- und Vorläuferzellen im Rahmen allogener regenerativer Therapiekonzepte sowie mit embryonaler Stammzellforschung und Reprogrammierung somatischer Zellen in nicht-humanen Primaten. Durch gentechnische Stammzellmodifikationen wird untersucht, ob über eine in vivo Selektion adulter Stammzellen das Engraftment verbessert werden kann. Das zelltherapeutische Forschungsgebiet in nicht-humanen Primaten befasst sich mit der Charakterisierung embryonaler Stammzellen und der Reprogrammierung somatischer Zellen zu pluripotenten Zellen in Marmoset. Der Schwerpunkt molekulare Immunhämatologie befasst sich mit erythrozytär exprimierten Proteinen in diagnostisch und therapeutisch relevanten Fragestellungen. Ziele der Projekte in diesem Schwerpunkt konzentrieren sich auf genomische Charakterisierungen und Profiling erythrozytär exprimierter Gene sowie die Charakterisierung und Beeinflussung der erythrozytären Protein-Expression. Zytaphereseverfahren kommen bei der Bereitstellung definierter Zielzellen (Blutstammzellen, Granulozyten, Monozyten, Lymphozytensubpopulationen, Thrombozyten) zum Einsatz. Im Rahmen klinischer Studien wird untersucht, inwieweit der Zellertrag dieser Verfahren für Granulozyten, Stammzellen und Thrombozyten gesteigert werden kann bei gleichzeitiger Verminderung der Belastungen für gesunde Blutspender. Außerdem wird untersucht, inwieweit die Zellseparation für den zukünftigen Einsatz von Plättchenadditivlösung als Lagermedium für Thrombozyten adaptiert werden kann.

Forschungsprojekte

Charakterisierung embryonaler Stammzellen und reprogrammierter somatischer Zellen des Weißbüschelaffens (*Callithrix jacchus*/Marmoset)

In den letzten Jahren haben sich in der Stammzellforschung klar drei Stammzelltypen herauskristallisiert: Der Alleskönner embryonale Stammzelle, differenzierbar in alle Gewebetypen und in großer Zahl erhältlich, jedoch ethisch umstritten und mit hohem teratogenem Potential; die somatische Stammzelle, nur in begrenzter Anzahl verfügbar, begrenzt differenzierbar, aber ethisch akzeptiert, immunologisch und medizinisch weitestgehend unbedenklich; und seit 2-3 Jahren die reprogrammierte, induziert pluripotente Zelle (iPS), die ebenfalls als ethisch und immunologisch unbedenklich gilt, aber deren Potential für die klinische Anwendung noch unklar ist.

1981 wurde die erste embryonale Stammzelle der Maus hergestellt. Seitdem wurden unschätzbare Erkenntnisse für die Stammzellforschung mit Mauszellen gewonnen, aber auch die Erkenntnis, dass sich mit dem Nagetier nicht alle Fragestellungen zur Therapie mit der Primatenzelle beantworten lassen. Eine realistische Rücktransplantation mit der Gefahr der immunologischen Abstoßung und Leistungsabschätzung des transplantierten Gewebes kann nur im Primaten erfolgen. Das Tiermodell des Weißbüschelaffens, einem kleinen 300 g schweren nicht-menschlichen Primaten, ist seit den 1960er Jahren in Europa etabliert.

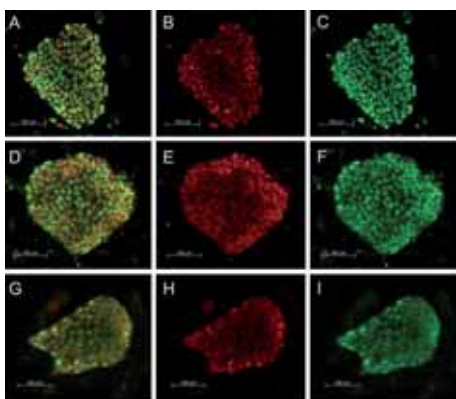


Abb. 1: Immunfluoreszenz der Transkriptionsfaktoren Oct4 (A-C), NANOG (D-F) und SOX2 (G-I). B, E, und H zeigen die rote Gegenfärbung des Kerns mit Propidium Iodid; C, F, und I zeigen die spezifische Färbung des jeweiligen Antigens in Grün. A, D und G zeigen die vereinigten Bilder.

Mit Hilfe der Kollaborationspartner vom Central Institute of Experimental Animals (CIEA) in Kawasaki, Japan, haben wir die einzigen für die Wissenschaft zugänglichen embryonalen Stammzelllinien des Weißbüschelaffens in Kultur genommen und eine dritte, neue Linie charakterisiert. Die Charakterisierung und Abschätzung ihres Potentials für Transplantationsexperimente im Tiermodell war ein wesentlicher Forschungsschwerpunkt im Jahre 2008. Die Zellen besitzen einen normalen 46, XX Karyotyp und sind stark positiv für alkaline Phosphatase. Alle pluripotenzindizierenden Marker für embryonale Stammzellen wie die Transkriptionsfaktoren OCT3/4, NANOG, SOX2, sowie die Tumor Rejection Antigene TRA181, TRA160, und Stage Specific Embryonic Antigene SSEA3 und 4 konnten mit monoklonalen Antikörpern (Bild1) und RT-PCR nachgewiesen werden. Die Telomeraseaktivität

der Zellen war erwartungsgemäß rund doppelt so hoch wie bei der Kontrolle mit einer immortalisierten Zelllinie (COS7). Die Pluripotenz der Zellen wurde durch Differenzierung in sogenannte Embryoid Bodies gezeigt. Diese wiesen Marker aller drei Keimblätter auf (Brachyury/Mesoderm, Alpha-Feto-Protein/Endoderm und Beta-III-Tubulin/Ektoderm). Desweiteren wurden Teratomassays durchgeführt, bei denen sich bei den in NOD/SCID Mäusen bildenden Teratomen Gewebetypen aus allen drei Keimblättern zeigten (Bild 2). Interessanterweise zeigten die Zellen nach spontaner Differenzierung ein hohes Maß an keimzellspezifischen Markern wie VASA, BOULE, DAZL, SCP3 und GCNF, welche

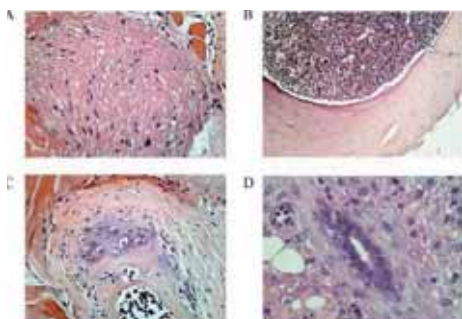


Abb. 2: Weißbüschelaffen ESC bilden Tumore mit Gewebetypen aus allen drei Keimblättern: A) Neuronale Strukturen aus dem Ektoderm B) Osteogene und haematopoetische Differenzierung aus dem Mesoderm C) Knorpelzellen und Osteogenese mit umgebendem Muskelgewebe D) Columnarepithel aus dem Endoderm

auch im Western Blot und mit Immunfluoreszenz belegt werden konnten. Für das Jahr 2009 wird eine Differenzierung der Zellen in Richtung insulinproduzierende Zellen angestrebt. Vorversuche hierzu laufen; ebenso vielversprechende Experimente, in denen Fibroblastenzellen der Haut zu induzierten Pluripotenten Zellen (iPS) reprogrammiert werden sollen. Mit Hilfe dieser Zellen sollen zusammen mit Kollaborationspartnern, dem Deutschen Primatenzentrum (DPZ) in Göttingen und dem Zentrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie (CeRA) in Münster, in vivo Stammzell-Transplantationen durchgeführt werden.

■ Projektleitung: Müller, Thomas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Horn, Peter, Transfusionsmedizin, Essen; Behr, Rüdiger, Deutsches Primaten Zentrum, Göttingen; Sasaki, Erika, Central Institute for Experimental Animals, Kawasaki, Japan; Förderung: DFG (REBIRTH, SU Embryonic Stem Cells)

Weitere Forschungsprojekte

Modifying cross-presentation in MHC pathways

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Stiftung

Charakterisation of the allogenicity of HLA class I mismatches

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Stiftung

Identification of minor histokompatibility antigen candidates

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Stiftung

Computationally managing genetic diversity to find personalized GVL ligands

■ Projektleitung: DeLuca, David (Dr. rer. nat.); Förderung: EU (AlloStem)

Entwicklung eines Wissensmanagementsystems für die Stammzellbiologie

■ Projektleitung: Ladas, Nektarius; Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Development of a knowledge management system for stem cell biology

■ Projektleitung: Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF (StemNet)

Identification of adenoviral-specific T cell epitopes and generation of anti-viral T cells for adoptive immunotherapy

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Occurrence and clinical relevance of alloantibody formation to allomorphic NK cell receptors in transplant patients

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Decreasing the immunogenicity of progenitor cells by regulating MHC expression

■ Projektleitung: Seltsam, Axel (Prof. Dr. med.), Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG, DAAD

Improving the engraftment of cellular therapeutics

■ Projektleitung: Seltsam, Axel (Prof. Dr. med.), Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH, RG Tolerance)

Decreasing the immunogenicity of cell based therapeutics by regulating the expression of HLA class II and adhesion molecules

■ Projektleitung: Jaimes, Yarúa, Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (Rebirth), DAAD

Modulation of immunosurveillance by Semaphorin 3A

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH, RG Tolerance)

Characterization of embryonic cell lines from Marmosets

■ Projektleitung: Müller, Thomas (Dr. rer. nat.), Horn, Peter (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (REBIRTH, SU Embryonic Stem Cells)

Generation of induced pluripotent stem cells (iPS) from Marmosets

■ Projektleitung: Müller, Thomas (Dr. rer. nat.), Horn, Peter (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (REBIRTH, SU Embryonic Stem Cells)

Genetische Korrektur des PIG-A Gendefekts bei PNH

■ Projektleitung: Horn, Peter (Prof. Dr. med.); Förderung: Stiftung

Multicenterstudie zur systematischen Erfassung von Sequenzvariationen am ABO-Genort in der deutschen Bevölkerung

■ Projektleitung: Seltsam, Axel (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Der Zellseparator COM.TEC und das Thrombozytenverfahren mit dem Set CSL im klinischen Einsatz: Beeinflussung von Apheresecharakteristika (Sammeleffizienz, Apheresezeit) und Spenderverträglichkeit mittels Variation der ACD-A Zugabe

■ Projektleitung: Heuft, Hans-Gert (PD Dr. med.); Förderung: Industrie

Beeinflussung von Apheresecharakteristika und Lagerungseigenschaften des Produkts durch die Reduktion des Plasmavolumens und Zugabe von Additivlösung bei verschiedenen Zellseparatoren

■ Projektleitung: Heuft, Hans-Gert (PD Dr. med.); Förderung: Industrie

Originalpublikationen

Albis-Camps M, Blasczyk R, Horn PA. Haplotype-specific sequence-based typing shows the novel allele HLA-A*030105. *Tissue Antigens* 2008;71(1):85-86

Beilstein F, Battermann A, Dreiseikelmann B. Plasmid incidence in the subgroups of two bacterial communities. *Microbiol.Res.* 2008;163(3):350-353

Buchholz S, Dammann E, Koenecke C, Stadler M, Franzke A, Blasczyk R, Bremer M, Krauter J, Herstein B, Ganser A, Eder M. Allogeneic stem cell transplantation from related and unrelated donors for aplastic anaemia in adults-a single-centre experience. *Ann.Hematol.* 2008;87(7):551-556

Deng ZH, Seltsam A, Ye YW, Yu Q, Li Q, Su YQ, Liang YL, Zang H. Haemolytic disease of fetus and newborn caused by ABO antibodies in a cisAB offspring. *Transfus.Apher.Sci.* 2008;39(2):123-128

Emmerich F, Schönemann C, Diederich G, Horn PA, Salama A. Identification of a novel HLA-DQB1 allele, HLA-DQB1*0632. *Tissue Antigens* 2008;71(1):94-95

Feng X, Müller T, Mizrachi D, Fanelli F, Segaloff DL. An intracellular loop (IL2) residue confers different basal constitutive activities to the human lutropin receptor and human thyrotropin receptor through structural communication between IL2 and helix 6, via helix 3. *Endocrinology* 2008;149(4):1705-1717

Figueiredo C, Seltsam A, Blasczyk R. Permanent silencing of NKG2A expression for cell-based therapeutics. *J.Mol.Med.* 2009;87(2):199-210

Figueiredo C, Wittmann M, Wang D, Dressel R, Seltsam A, Blasczyk R, Eiz-Vesper B. Heat shock protein 70 (HSP70) induces cytotoxicity of T-helper cells. *Blood* 2009;113(13):3008-3016

Heuft HG, Hitzler W. The pathogenetic background of transfusion-associated acute lung injury cannot be confined to the passive transfer of donor leucocyte antibodies to transfusion recipients. *Transfus. Med. Hemother.* 2008;35(2):70-72

Heuft HG, Mende W, Blasczyk R. A general change of the platelet transfusion policy from apheresis platelet concentrates to pooled platelet concentrates is associated with a sharp increase in donor exposure and infection rates. *Transfus. Med. Hemother.* 2008;35(2):106-113

Müller T, Eildermann K, Dhir R, Schlatt S, Behr R. Glycan stem-cell markers are specifically expressed by spermatogonia in the adult non-human primate testis. *Hum.Reprod.* 2008;23(10):2292-2298

Ramackers W, Friedrich L, Tiede A, Bergmann S, Schuettler W, Schuerholz T, Mengel M, Goudeva L, Ganser A, Klempnauer J, Piepenbrock S, Winkler M. Effects of pharmacological intervention on coagulopathy and organ function in xenoperfused kidneys. *Xenotransplantation* 2008;15(1):46-55

Seltsam A, Agaylan A, Grueger D, Meyer O, Blasczyk R, Salama A. Rapid detection of anti-Lu(b) with recombinant Lu(b) protein and the particle gel immunoassay. *Transfusion* 2008;48(4):731-734

Seltsam A, Agaylan A, Grueger D, Meyer O, Blasczyk R, Salama A. Rapid detection of JMH antibodies with recombinant Sema7A (CD108) protein and the particle gel immunoassay. *Transfusion* 2008;48(6):1151-1155

Seltsam A, Grüger D, Just B, Figueiredo C, Gupta CD, DeLuca DS, Blasczyk R. Aberrant intracellular trafficking of a variant B glycosyltransferase. *Transfusion* 2008;48(9):1898-1905

Strüber M, Warnecke G, Hafer C, Goudeva L, Fegbeutel C, Fischer S, Gottlieb J, Avsar M, Simon AR, Haverich A. Intentional ABO-incompatible lung transplantation. *Am.J.Transplant.* 2008;8(11):2476-2478

Wang D, Drenker M, Eiz-Vesper B, Werfel T, Wittmann M. Evidence for a pathogenetic role of interleukin-18 in cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):3205-3215

Übersichtsarbeiten

Wurm M, Horn PA. Reprogramming, Regeneration, and the Stem Cell Niche: Meeting Report on the 4th International Meeting of the Stem Cell Network North Rhine Westphalia. *Cloning Stem Cells* 2008;10(2):183-188

Buchbeiträge, Monografien

Seltsam A. Fetal blood group genotyping. In: Scharf R. [Hrsg.]: *Progress and challenges in transfusion medicine, hemostasis, and hemotherapy : State of the Art 2008.* 41st Congress of the German Society for Transfusion Medicine and Immunohematology, [Düsseldorf, September 2008]; 29 tables.-Basel:Karger, 2008.-S.209-218-(Congress of the German Society for Transfusion Medicine and Immunohematology; 41)

Abstracts

2008 wurden 79 Abstracts publiziert.

Promotionen

DeLuca, David (Dr. rer. nat): *Computational immunogenetics in allogeneic immunotherapy.*

Paine, Ananta (PhD): *Cytokine mediated modulation of T-cell phenotype and function and expansion of CMV-specific T cells for adoptive transfer.*

Master

Minmin, Yin (MSc): *Expression of recombinant HLA-A molecules in CHO cells.*

Schlahsa, Laura (MSc): *Semaphorin3A: A Modulator of Immunosurveillance.*

Tischer, Sabine (MSc): Expression rekombinanter adenoviraler Proteine zur Induktion und Regeneration spezifischer T-Zellen gegen den Adenovirus Serotyp 5 nach pädiatrischer Stammzelltransplantation.

Wissenschaftspreise

Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.): Best Abstract Award der European Federation for Immunogenetics (EFI); Topology of HLA-B* 4103 bound to a 16-mer ligand, Toulouse/ Frankreich.

Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.): Best Abstract Award der European Federation for Immunogenetics (EFI); NKG2A silencing in effector cells to improve effectivity of cell based therapeutics, Toulouse/Frankreich.

Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.): Best Abstract Award der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI); Generation of HLA-deficient platelets from hemopoietic progenitor cells, Düsseldorf.

Hinrichs, Jan: Poster Award der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI); Discrimination of null and low expression of HLA by secretion assays using soluble HLA-A*3014L, Düsseldorf.

Horn, Peter (Prof. Dr. med.): Fritz-Schiff Award der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), Würdigung seiner besonderen Verdienste in der Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Düsseldorf.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.): Fachgutachter des Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM, Frankreich), Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI),

Vorstandsmitglied der European Federation for Immunogenetics (EFI), Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Cytonet Hannover GmbH, Mitglied des Editorial Boards der Zeitschrift Tissue Antigens, Mitglied des Editorial Boards der Zeitschrift Transfusion Medicine and Hemotherapy, sowie für zahlreiche wissenschaftliche Fachzeitschriften gutachterlich tätig.

Heuft, Hans-Gert (PD Dr. med.): Vorsitzender der Sektion Präparative und Therapeutische Hämapherese der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) und gutachterlich für die DGTI und zahlreiche wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Horn, Peter (Prof. Dr. med.): Fachgutachter für die International Association for the Promotion of cooperation with scientists from the New Independent States of the Former Soviet Union (INTAS) und für die Research and Development Agency of Slovakia. Mitglied des Editorial Boards der Zeitschriften The Open Hematology Journal, The Open Tissue Engineering & Regenerative Medicine Journal und International Journal of Molecular Medicine and Advances. Editor-in-Chief des Internet Journal of Hematology und gutachterlich für zahlreiche wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Seltsam, Axel (Prof. Dr. med.): Associate Editor des Internet Journal of Hematology und für die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), die American Association of Blood Banks (AABB) sowie für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften Blood, BMC Genetics, Eur J Haematol, Inter J Immunogenetics, Internet Journal of Hematology, Medical Science Monitor, Transfusion, Transfusion Medicine and Hemotherapy und Vox Sanguinis gutachterlich tätig.

Institut für Versuchstierkunde

■ Direktor: Prof. Dr. Hans-Jürgen Hedrich

Tel.: 0511/532-6567 • E-Mail: hedrich.hans@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover.de/219.html>

Forschungsprofil

Die Abteilung Versuchstierkunde sieht ihre Aufgabe in der Förderung tierexperimenteller Forschung einerseits und Umsetzung eines angewandten Tierschutzes andererseits. Sie fungiert somit als Mittlerin zwischen Human- und Veterinärmedizin mit spezifischen Projekten der vergleichenden Medizin. Besondere Themenschwerpunkte sind Prävention, Diagnose, Kontrolle von und, sofern vertretbar therapeutische Interventionen bei Erkrankungen der Versuchstiere. Da insbesondere virale und parasitäre Infekte den Versuchstierhaltungen durch den intensiven Austausch gentechnisch modifizierter Tierstämme Probleme bereiten, muss die hygienische Überwachung der verschiedenen Kollektive effizient gestaltet und permanent optimiert werden. Zu den prävalenten Infektionen bei Nagern zählen neben Oxyuren und Protozoen vor allem Infekte mit Corona-, Parvo-, Rota-, und Noroviren.

Da tierexperimentelle Untersuchungen einen breiten Raum in der Forschung an der MHH einnehmen stellte sich auch die Frage nach einer effizienten pathologischen Diagnostik der untersuchten Versuchstiere. In Kooperation mit der Abteilung Pathologie wurde koordiniert von der Abt. Versuchstierkunde die kooperative Einheit xPa (experimentelle Pathologie) etabliert. Sie steht bei Bedarf den verschiedenen Arbeitsgruppen der MHH für die pathologisch-morphologische Phänotypisierung von Versuchstieren zur Verfügung und stützt sich dabei auf die spezifische Expertise der beteiligten veterinär- und humanmedizinischen Mitarbeiter beider Abteilungen.

Die große Zahl gentechnisch modifizierter Stämme, überwiegend mit identischer (schwarzer) Fellfarbe, kann leicht zu unbewussten genetischen Kontaminationen durch Fehlverpaarungen führen. Hier ist sowohl bei der Eingangsuntersuchung möglichst eine Überprüfung der Authentizität als auch nachfolgend eine permanente genetische Überwachung erforderlich. Dazu sind praktikable und ökonomisch tragbare Lösungen zu erarbeiten und bereitzustellen. Wir bieten die Untersuchung von SNPs und STRs sowie bei Bedarf weitere geeignete Kontrollverfahren an.

Die Erkennung, Vermeidung, oder Verminderung von Schmerzzuständen bei den Versuchstieren ist eine unverzichtbare und eine durch die Tierschutzgesetzgebung geforderte Aufgabe. Die Abt. Versuchstierkunde schenkt diesem Aspekt besondere Beachtung und berät und unterstützt hierbei durch optimale Narkoseverfahren bzw. angepasste Analgesie.

Ein weiterer Aufgabeschwerpunkt wird in der Identifizierung, Entwicklung und Beschreibung neuer Tiermodelle, die pathophysiologische Prozesse bei Menschen analog oder homolog abbilden, gesehen. Diese Modelle sollen zur Aufklärung der fundamentalen Ursachen dieser Funktionsstörungen bzw. Erkrankungen beitragen. Ihre funktionelle und genetische Charakterisierung steht dabei im Mittelpunkt. Viele dieser Tiermodelle beruhen auf spontanen oder induzierten Veränderungen im Genom

der jeweiligen Spezies, bzw. in der Interaktion von mutierten Allelen mit dem Restgenom und/oder Umweltfaktoren, wodurch ggf. besondere Haltungsmethoden (axenisch, gnotoxenisch) erforderlich werden und bereitgestellt werden können.

Forschungsprojekte

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Pathogenese chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED)

Die Bedeutung der bakteriellen Flora in der Pathogenese von CED ist allgemein anerkannt und wird durch eindeutige Hinweise aus unterschiedlichen Disziplinen untermauert. Die Immunantwort des Wirtes gegen Bakterien beginnt mit der Erkennung bakterieller Bestandteile durch Immunzellen, die toll-like Rezeptoren (TLR) oder NOD-Proteine exprimieren, mit nachfolgender Aktivierung der Zelle, z.B. über den Transkriptionsfaktor NF- κ B. Bakterielle DNA, insbesondere Sequenzmotive mit unmethylierten Cytosin-Guanin (CpG) Dinukleotiden, sowie synthetische Oligonukleotide (ODN) mit diesen CpG-Motiven werden vom Immunsystem über den TLR9 erkannt und führen zur Initiierung einer primär T-Helfer1-vermittelten Immunantwort. Aufgrund ihrer immunmodulatorischen Eigenschaften wurden CpG-ODN bereits erfolgreich als Adjuvantien in Immunisierungsstudien sowie bei der Behandlung allergischer Erkrankungen eingesetzt.

Bakterielle DNA hat einen Einfluss auf den Verlauf experimenteller CED. So wurde gezeigt, dass CpG-ODN die Kolitis bei verschiedenen Mausmodellen milderten, wobei der schützende Effekt von CpG-ODN bei einer protektiven als bei einer therapeutischen Gabe beobachtet wurde. Dies wird durch eine eigene Arbeit in Kooperation mit F. Obermeier (Universitätsklinikum Regensburg) gestützt. In dieser konnten wir durch den Einsatz adenoviraler DNA-Sequenzen, welche spezifisch CpG-ODN Effekte inhibieren, zeigen, dass DNA der residenten bakteriellen Flora eine chronische Entzündung im Darm aufrechterhält. Dieser Effekt bestätigte sich bei TLR9-defizienten Mäusen, bei denen eine chronische Kolitis durch DSS induziert wurde.

TLR scheinen den Verlauf einer Kolitis auf vielfältige Weise zu beeinflussen. So bewirkt die Signalverarbeitung über TLR mit nachfolgender NF- κ B Aktivierung in Epithelzellen durch kommensale Bakterien einen homöostatischen Effekt. Für die TLR9-abhängige Signaltransduktion wurde auch ein regulatorischer Effekt über T-Zellen beschrieben. Insbesondere wurde in einem Transfermodell gezeigt, dass CD4+CD62L+ Zellen von CpG-ODN behandelten Donortieren in SCID-Empfängertieren keine so starke Kolitis auslösten wie Zellen von Kontrolldonortieren. Ein Kottransfer beider Zellpopulationen schützte die Empfängertiere im gleichen Umfang wie der Transfer von Zellen aus CpG-ODN behandelten Tieren. Um herauszufinden, ob die Induktion dieser regulatorischen Eigenschaften abhängig von einer bakteriellen Flora (also Antigen-spezifisch) ist, wurden in eigenen Versuchen in Kooperation mit F. Obermeier keimfreie BALB/c sowie IL10-defiziente Mäuse mit synthetischen CpG- oder Kontrollmotiven (GpG-ODN; jeweils 10 μ g ODN in 100 μ l sterilem PBS) bzw. PBS über drei Wochen insgesamt sechsmal behandelt, CD4+CD62L+ Zellen aus mononukleären Zellen der Milz isoliert und in SPF-Empfängertiere des Stammes CB17-Prkdcscid (SCID) transferiert. SPF Donortiere dienten als

Kontrollen bei den Transferexperimenten. In ergänzenden Versuchen wurden durch monoklonale Antikörper TGFb und IFNa/b während der CpG-ODN Behandlung neutralisiert. Daneben wurden keimfreie IL10-defiziente Mäuse nach CpG-ODN Behandlung in eine normale Barrierehaltung gesetzt, in der Mäuse dieses Stammes CED entwickeln. IL10-defiziente Kontrolltiere, die aus dieser Barrierehaltung stammten, wurden ebenfalls mit CpG-ODN behandelt.

SCID-Empfängertiere von keimfreien Kontrollen entwickelten eine erheblich stärkere Kolitis als Empfänger von SPF-Donoren, was auch in früheren Studien beobachtet wurde. Dieses erhöhte kolitogene Potential von CD4+CD62L+ Zellen aus keimfreien Donoren wurde durch die CpG-Behandlung komplett aufgehoben. Die histologischen Daten wurden durch verringerte TNF, IL4, IL6, IL17 sowie erhöhte IL10 Sekretion mesenterialer Lymphknotenzellen, die aus Empfängertieren isoliert und für 24 Stunden mit anti-CD3 stimuliert worden sind, untermauert. Um die transferierten CD4+CD62L+ Zellen zu charakterisieren, wurde ein Teil kultiviert und die Zytokinsekretion nach anti-CD3 und anti-CD28 Stimulation erfasst. CpG-ODN führte zu verringerter IL6, IFNg, TNF, und IL17 Sekretion. Interessanterweise war die Sekretion fast aller Zytokine (IL6, IL10, IL17, INFg, TNF) bei Zellen aus keimfreien Tieren geringer als bei Zellen aus SPF-Tieren.

Nach CpG-ODN-Behandlung keimfreier Tiere war auch eine erhöhte FOXP3-Expression zu beobachten. Daraufhin wurden Kottransferexperimente durchgeführt, bei denen Empfängertieren gleichzeitig Zellen aus CpG-ODN behandelten keimfreien Donoren und keimfreien Kontrolltieren verabreicht wurden. Diese Tiere waren im gleichen Umfang geschützt wie Empfänger von Zellen CpG-behandelter Donoren. Auch in diesen Empfängertieren war die IL10-Sekretion mesenterialer Lymphknotenzellen deutlich erhöht.

Bei IL10-defizienten Tieren war ebenfalls ein protektiver Effekt zu sehen, allerdings war dieser ausgeprägter bei Tieren, die unter SPF-Bedingungen gehalten und dort mit CpG-ODN behandelt wurden als bei Tieren, die unter keimfreien Bedingungen behandelt und daraufhin in SPF-Umgebung verbracht wurden. CpG-ODN Behandlung keimfreier IL10-defizienter Donoren zeigte nach Transfer von CD4+CD62L+ Zellen in Empfängertiere nur eine marginale Protektion; allerdings war die Expression regulatorischer Marker (FOXP3, PD1, CD25) in diesen transferierten Zellen deutlich erhöht. Da bekannt ist, dass Typ-I-Interferone (IFNa/b) protektive CpG-ODN Effekte bei Darmentzündung über angeborene Immunmechanismen vermitteln und im Zusammenhang mit der Induktion regulatorischer T-Zellen beschrieben sind, und TGFb regulatorische T-Zell induzierende Eigenschaften hat, wurde jeweils eins dieser Zytokine während der CpG-ODN Applikation bei keimfreien Tieren mit monoklonalen Antikörpern geblockt. Dies führte in beiden Fällen zu einer partiellen aber deutlichen Aufhebung des protektiven Effekts der CpG-ODN Behandlung; die Neutralisierung von IFNa/b zeigte dabei ein etwas größeres Potential als die von TGFb. Die Blockierung des protektiven Effekts ging u.a. durch verminderte IL10-Sekretion bei Empfängertieren einher. In der transferierten Zellpopulation war die IL10-Sekretion nach anti-TGFb Behandlung der Donortiere reduziert.

Insgesamt zeigen diese Daten, dass CpG-ODN Exposition auch ohne eine bakterielle intestinale Flora regulatorische T-Zellen induziert, diese somit nicht Antigen-spezifisch sind. Diese Zellen kontrollieren vermutlich IL10-abhängig die Proliferation kolitogener CD4+CD62L+ Zellen in SCID-Empfängertieren. TGFb und IFNa/b spielen eine bedeutende Rolle in der Induktion dieser Zellen. IL10-unabhängige

Effekte werden vermutlich über angeborene Abwehrmechanismen vermittelt, welche z.T. von einer normalen intestinalen Flora abhängen. Die Rolle angeborener Mechanismen in TLR9-vermittelter Protektion bei experimenteller IBD wurde bereits beschrieben. Damit weist diese Arbeit auf eine sehr komplexe Wirtsreaktion auf CpG-Motive bakterieller DNA hin und zeigt, wie ein einziger TLR-Stimulus die Suszeptibilität für experimentelle CED verändern kann.

■ Projektleitung: Bleich, Andre (PhD); Förderung: z.Z. Studienstiftung des Deutschen Volkes

Weitere Forschungsprojekte

Entwicklung, Zucht und Haltung keimfreier Mausstämme und Durchführung gnotobiotischer Experimente

■ Projektleitung: Hedrich, Hans-J. (Prof. Dr.), Dorsch, Martina (Dr.); Förderung: SFB 261, Projekt Z1

Endometriose und Krebs

■ Projektleitung: Dorsch, Martina (Dr.); Kooperationspartner: Florida State University, Prof. K. Berkley

Untersuchungen zur Rolle von Dnd1 in der Entwicklung von Keimzelltumoren in der Ratte

■ Projektleitung: Hedrich, Hans-J. (Prof. Dr.), Dorsch, Martina (Dr.)

Hyperovulation von Meerschweinchen sowie Kryokonservierung und Embryotransfer präimplantatorischer Embryonen

■ Projektleitung: Dorsch, Martina (Dr.)

Therapie des caninen Prostatakarzinoms durch Hemmung des Gens HMGA2 im Mausmodell

■ Projektleitung: Hedrich, Hans-J. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Prof. Nolte und Universität Bremen; Förderung: Rebirth

Minute Virus of Mice: Gefahr der Erregerübertragung beim Embryotransfer und Sensitivität der serologischen Diagnostik in Abhängigkeit vom Stamm der zu untersuchenden Mäuse und der Infektionsdauer.

■ Projektleitung: Bleich, Andre (PhD); Förderung: Gesellschaft für Versuchstierkunde

Etablierung eines virologischen Untersuchungspanels für Gerbils

■ Projektleitung: Bleich, Andre (PhD); Förderung: Gesellschaft für Versuchstierkunde

Cd14 als Kandidatengen für experimentelle chronisch entzündliche Darmerkrankungen

■ Projektleitung: Bleich, Andre (PhD); Förderung: HILF

Sensibilität gegenüber Escherichia coli Nissle 1917 in Abhängigkeit von Mausstamm und Umweltfaktoren:

■ Projektleitung: Hedrich, Hans-J. (Prof. Dr.), Bleich, Andre (PhD); Kooperationspartner: innerhalb des SFB621; Förderung: SFB 621, Projekt Z1

Rolle bakterieller DNA-Sequenzen bei experimenteller Colitis

■ Projektleitung: Bleich, Andre (PhD); Kooperationspartner: F. Obermeier (Klinikum der Universität Regensburg; Förderung: DFG

Charakterisierung des Hauptsuszeptibilitätslocus Cdcs1 für chronisch entzündliche Darm-erkrankungen

■ Projektleitung: Bleich, Andre (PhD)

Einfluss des murinen Norovirus auf Tiermodelle für chronisch entzündliche Darmerkrankungen

■ Projektleitung: Bleich, Andre (PhD)

Intraoperative EEG-Analyse bei großen Versuchstieren Untersuchungen zur Entstehung traditioneller und paradoxer Weckreaktionen während der chirurgischen Manipulation und zur Beziehung zwischen Veränderungen der EEG-Spektralparametern und autonomen nozizeptiven Reaktionen

■ Projektleitung: Otto, Klaus (Prof. Dr.); Förderung: Eclam-Eslav-Foundation

Postoperative Schmerzbeurteilung bei Versuchstieren Bestimmung speziesspezifischer Verhaltensmuster für die Identifikation und Behandlung postoperativer Schmerzzustände

■ Projektleitung: Otto, Klaus (Prof. Dr.)

Etablierung bildgebender Verfahren mit Hilfe des IVIS System 200

■ Projektleitung: Wedekind, Dirk (Dr.), Bleich, Eva-M. (Dr.); Kooperationspartner: Arbeitsgruppen des SFB 261 und des SFB 566; Förderung: DFG

Funktionelle und genetische Charakterisierung der LEW.1AR1-iddm Ratte. Ein Tiermodell für den Diabetes mellitus Typ1

■ Projektleitung: Hedrich, Hans-J. (Prof. Dr.), Wedekind, Dirk (Dr.); Kooperationspartner: Abteilung Klinische Biochemie der MHH, Prof. Lenzen

Charakterisierung des C5a-Rezeptors im Tiermodell mittels humanisierter C5a-Rezeptor knock-in Mäuse.

■ Projektleitung: Wedekind, Dirk (Dr.); Kooperationspartner: Prof. Andreas Klos, Abteilung Medizinische Mikrobiologie-MHH; Förderung: DFG: SFB 566 Teilprojekt A04

Etablierung eines Infektionsmodells unter Einsatz eines transgenen Mausmodells für Cystische Fibrose

■ Projektleitung: Wedekind, Dirk (Dr.); Kooperationspartner: PD Ulrich Baumann-Kinderklinik, MHH Pneumologische Ambulanz; Förderung: DFG: GRK1441

MHC silencing durch stabile RNA Interferenz in allogenen Zelltransplantaten

■ Projektleitung: Hedrich, Hans-J. (Prof.Dr.), Wedekind, Dirk (Dr.); Kooperationspartner: Prof. Rainer Blascyk und Frau Dr. Constanca Figueriedo-Abteilung Transfusionsmedizin, MHH; Förderung: DFG/ SE 1093/21

Genetische Differenzierung von Ratten- Inzuchstämmen

■ Projektleitung: Wedekind, Dirk (Dr.), Hedrich, Hans-J. (Prof.Dr.)

Ex-vivo Gene Therapy: A retrievable device for cell-based peptide delivery into the CSF space

■ Projektleitung: Hedrich, Hans-J. (Prof.Dr.), Glage, Silke (Dr.); Kooperationspartner: Prof. T. Brinker, INI; Förderung: BMBF

Toxicity and biocompatibility of Doxorubicin and Irinotecan drug-eluting beads and use for intracranial ex-vivo gene therapy.

■ Projektleitung: Glage, Silke (Dr.), Hedrich, Hans-J. (Prof.Dr.); Kooperationspartner: Prof. T. Brinker, INI; Förderung: BMBF

Entwicklung einer murinen CMV Variante zur fluoreszenzgestützten Darstellung des Infektionsverlaufes in der Maus

■ Projektleitung: Glage, Silke (Dr.), Wedekind, Dirk (Dr.); Kooperationspartner: Dr. A. Busche, Virologie

Originalpublikationen

Bleich A, Janus LM, Smoczek A, Westendorf AM, Strauch U, Mähler M, Hedrich HJ, Fichtner-Feigl S, Schölmerich J, Falk W, Hofmann C, Obermeier F. CpG Motifs of Bacterial DNA Exert Protective Effects in Mouse Models of IBD by Antigen-Independent Tolerance Induction. *Gastroenterology* 2009;136(1):278-287

Bleich A, Kirsch P, Sahly H, Fahey J, Smoczek A, Hedrich HJ, Sundberg JP. *Klebsiella oxytoca*: op-

portunistic infections in laboratory rodents. *Lab. Anim.* 2008;42(3):369-375

Bleich A, Sundberg JP, Smoczek A, von Wasielewski R, de Buhr MF, Janus LM, Julga G, Ukena SN, Hedrich HJ, Gunzer F. Sensitivity to *Escherichia coli* Nissle 1917 in mice is dependent on environment and genetic background. *Int.J.Exp.Pathol.* 2008;89(1):45-54

- Dorsch MM, Glage S, Hedrich HJ. Collection and cryopreservation of preimplantation embryos of *Cavia porcellus*. *Lab.Anim.* 2008;42(4):489-494
- Duranton C, Tanneur V, Lang C, Brand VB, Koka S, Kasinathan RS, Dorsch M, Hedrich HJ, Baummeister S, Lingelbach K, Lang F, Huber SM. A high specificity and affinity interaction with serum albumin stimulates an anion conductance in malaria-infected erythrocytes. *Cell.Physiol.Biochem.* 2008;22(5-6):395-404
- Fork MA, Escobar HM, Soller JT, Sterenczak KA, Willenbrock S, Winkler S, Dorsch M, Reimann-Berg N, Hedrich HJ, Bullerdiek J, Nolte I. Establishing an in vivo model of canine prostate carcinoma using the new cell line CT1258. *BMC Cancer* 2008;8(1):240
- Janus LM, Mähler M, Kohl W, Smoczek A, Hedrich HJ, Bleich A. Minute virus of mice: antibody response, viral shedding, and persistence of viral DNA in multiple strains of mice. *Comp.Med.* 2008;58(4):360-368
- Moerth C, Mahabir E, Brielmeier M, Markoullis K, Beisker W, Needham J, Balzer HJ, Bater LE, Bleich A, Deeny A, Dix J, Jacobsen K, Lorenz A, Mähler M, Nicklas W, Phipps JD, Seidel KE, Seidelin M, Toft MF, Tomlinson A, Wilhelm P, Schmidt J. Evaluation of polymerase chain reaction methods for detection of murine *Helicobacter* in nine diagnostic laboratories. *Lab.Anim.(NY)* 2008;37(11):521-527
- Otto KA. EEG power spectrum analysis for monitoring depth of anaesthesia during experimental surgery. *Lab.Anim.* 2008;42(1):45-61
- Otto KA. Intraoperative und postoperative Schmerzerkennung und -überwachung. *Tierärztl Praxis K* 2008;36(1):12-18
- Sepulveda-Arias JC, Kempf MC, Wiehr S, Wedekind D, Hedrich HJ, Gross U, Herrmann T. Control of *Toxoplasma gondii* infection by athymic LEW-Whn rnu rats. *Parasite Immunol.* 2008;30(6-7):323-333
- Stieve M, Hedrich H, Mojallal H, Behrens P, Müller P, Lenarz T. Normative data of multifrequency tympanometry in rabbits. *Lab.Anim.* 2008;42(3):320-325
- Stieve M, Hedrich HJ, Battmer RD, Behrens P, Müller P, Lenarz T. Experimental middle ear surgery in rabbits: a new approach for reconstructing the ossicular chain. *Lab.Anim.* 2009;43(2):198-204
- Tóth B, Leonhard-Marek S, Hedrich HJ, Breves G. Characterisation of electrogenic nutrient absorption in the Cftr TgH(neoim)Hgu mouse model. *J.Comp.Physiol.[B]*. 2008;178(6):705-712
- Toth B, Wilke M, Stanke F, Dorsch M, Jansen S, Wedekind D, Charizopoulou N, Bot A, Burmester M, Leonhard-Marek S, de Jonge HR, Hedrich HJ, Breves G, Tümmler B. Very mild disease phenotype of congenic CftrTgH(neoim)Hgu cystic fibrosis mice. *BMC Genet.* 2008;9:28
- Tschernig T, Neumann D, Pich A, Dorsch M, Pabst R. Experimental bronchial asthma - the strength of the species rat. *Curr.Drug Targets* 2008;9(6):466-469
- Weiss H, Arndt T, Jörns A, Lenzen S, Cuppen E, Hedrich HJ, Tiedge M, Wedekind D. The mutation of the LEW.1AR1-iddm rat maps to the telomeric end of rat chromosome 1. *Mamm.Genome* 2008;19(4):292-297

Übersichtsarbeiten

Bleich A, Nicklas W. Zoonosen bei Maus und Ratte als Labor- und Heimtiere. *Berl.Münch.Tierärztl. Wochenschr.* 2008;121(7-8):241-255

Michalke K, Schmidt A, Huber B, Meyer J, Sulkowski M, Hirner AV, Boertz J, Mosel F, Dammann P, Hilken G, Hedrich HJ, Dorsch M, Rettenmeier

AW, Hensel R. Role of intestinal microbiota in transformation of bismuth and other metals and metalloids into volatile methyl and hydride derivatives in humans and mice. *Appl. Environ. Microbiol.* 2008;74(10):3069-3075

Straub RH, Grum F, Strauch U, Capellino S, Bataille F, Bleich A, Falk W, Schölmerich J, Obermeier F. Anti-inflammatory role of sympathetic nerves in chronic intestinal inflammation. *Gut* 2008;57(7):911-921

Abstracts

2008 wurden 4 Abstracts publiziert.

Promotionen

Arndt, Tanja (Dr. rer. nat.): Immungenetische Charakterisierung der LEW.1AR1-iddm Ratte - ein Tiermodell des insulinpflichtigen Typ 1 Diabetes mellitus.

de Buhr, Maike (PhD, MHH): Analysis of CD14 as a candidate gene for experimental inflammatory bowel disease.

von Rosen Mertens, Patricia (Dr. med. vet.): Anwendungssicherheit und Wirksamkeit von in Alginate suspendierten mit Doxorubicin und Irinotecan beladenen Mikrosphären im Glioblastom-Rattenmodell.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hedrich, Hans-J. (Prof. Dr. med. vet., DipECLAM, DACLAM): ECLAM (European College of Laboratory Animal Medicine), Mitglied des Beirats, Mitglied des Examination Committees, Senior Vice President des Colleges (Januar 2008-2011), Mitglied der Tierschutzkommission beim BMELV (seit 1996), Tierärztekammer Niedersachsen: Vorsitzender der Prüfungskommission für die Prüfung zum Fachtierarzt für Versuchstierkunde;

Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS): Mitglied des Beirats, Mitglied des Ausschusses für Versuchstierzucht und Genetik; Gesellschaft für Versuchstierzucht und Genetik; Gesellschaft zur Förderung der biomedizinischen Wissenschaft (GFBF): Vorsitzender & Mitglied des Beirats; Mitglied, Intl. Rat Genome and Nomenclature Committee (RGNC); Fachgutachter der DFG sowie weiterer Forschungsförderungseinrichtungen; Editor *Laboratory Animals*; Tierschutzbeauftragter der MHH.

Otto, Klaus (Prof. Dr. med. vet., DipECLAM, DipECVAA, DACVA): ECVA (European College of Veterinary Anaesthetists), Vice-President des Colleges (seit September 2005), Mitglied der Prüfungskommission; ECLAM (European College of Laboratory Animal Medicine), Mitglied des Credentials Committee; Tierärztekammer Niedersachsen, Vorsitzender der Prüfungskommission für die Prüfung zum Fachtierarzt für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie.; Reviewer, *Laboratory Animals*, *Research in Veterinary Science*, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Externer Gutachter („Fakultetsopponent“) Karolinska Institutet, Stockholm & Aalborg University, Aalborg, Dänemark.

Wedekind, Dirk (Dr. rer. nat.): Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS), Mitglied des Beirates und des Ausschusses für Versuchstierzucht und Genetik; Industrie und Handelskammer Hannover, Mitglied des Prüfungsausschusses der IHK Berufszweig Biologielaborant; stellvertretender Tierschutzbeauftragter der MHH; Reviewer *Lab. Animals*, *Lab. Animal Sci.*, *ILAR*, *Juvenile Diabetes Research Foundation*.

Dorsch, Martina (Dr. rer. nat.): Mitglied des Vorstandes der Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS); Member of the Committee of Management and Executive Committee of *Laboratory*

Animals Limited; Representative of the GV-SOLAS for the Federation of European Laboratory Animal Science Associations (FELASA)-Board, stellvertretende Tierschutzbeauftragte der MHH; Reviewer Lab. Animals, Lab. Animal Sci.; Strahlenschutzbeauftragte für das ZTL; stellvertretende Beauftragte für gentechnische Sicherheit des ZTL.

Bleich, André (PhD, DipECLAM): Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS): Mitglied des Beirates und des Ausschuss für Hygiene; stellvertretender Tierschutzbeauftragter der MHH. Reviewer J. Investi. Dermatol., Inflamm. Bowel Diseases, Physiol. Genomics, J. Am. Ass. Lab.Anim.Sci.; The Broad Foundation.

Glage, Silke (Dr. med. vet., DipECLAM): European Society for Laboratory Animal Veterinarians (ESLAV), Scientific Committee; stellvertretende Tierschutzbeauftragte der MHH.

Institut für Virologie

■ Direktor: Prof. Dr. Thomas Schulz

Tel.: 0511 / 532-6736 • E-Mail: schulz.thomas@mh-hannover.de • <http://www99.mh-hannover.de/institute/virologie/home.html>

Forschungsprofil

Thematische Schwerpunkte des Instituts für Virologie sind die Pathogenese sowie die Mechanismen des Zelleintritts und der Latenz großer DNA-Viren (Herpes- und Adenoviren); weiterhin besteht ein Interesse an der Familie der Retro- und Enteroviren, am Hepatitis C Virus sowie an emerging viruses wie Filo- und Coronaviren. Infektionen mit Herpes- und Adenoviren stellen ein großes, teilweise sogar lebensbedrohliches Risiko für immunsupprimierte Patienten dar, eine für die MHH besonders wichtige Patientengruppe.

Das Institut verfügt über sieben Arbeitsgruppen:

- Prof. Dr. med. Thomas F. Schulz (Kaposi Sarcoma Herpesvirus/humanes Herpesvirus 8)
- Prof. Dr. rer. nat. Martin Messerle (Cytomegalovirus)
- Prof. Dr. rer. nat. Beate Sodeik (Herpes simplex-Virus)
- Prof. Dr. rer. nat. Stefan Pöhlmann (Retroviren, emerging viruses)
- PD Dr. med. Albert Heim (Adenoviren, Enteroviren)
- Dr. med. Benno Wölk (Hepatitis C Virus) und
- Dr. rer. nat. Jens Bohne (Retroviren) geleitet werden.

Substantielle, begutachtete Drittmittel in der Größenordnung von 4 Mio. € kamen im Jahr 2007 von der DFG, EU, Land Niedersachsen, Volkswagen-Stiftung, Wilhelm-Sander-Stiftung, DAAD und BMBF. Das Institut ist an den DFG-Sonderforschungsbereichen SFB 566 (T. F. Schulz), SFB 587 (M. Messerle, S. Pöhlmann) und SFB 738 (M. Messerle) sowie an den beiden nationalen Schwerpunktprogrammen der DFG „Infektionen des Endothels“ (T. F. Schulz) und „Dynamics of cellular membranes and their exploitation by viruses“ (B. Sodeik) beteiligt. T. F. Schulz koordiniert das integrierte Programm der EU zu „Infection and Cancer“ (INCA). B. Sodeik partizipiert am EU-Projekt AXON SUPPORT. Wir nehmen weiterhin am DFG IRTG 1273 (T.F. Schulz), am Graduiertenkolleg „Infektionsbiologie“ (T. F. Schulz, M. Messerle, B. Sodeik, A. Heim, B. Wölk, S. Pöhlmann, J. Bohne) und dem MD/PhD Programm „Molecular Medicine“ (B. Wölk, S. Pöhlmann, J. Bohne, B. Sodeik, T. F. Schulz).

Das Institut verfügt über besondere Expertise in der molekularen Virologie (T. F. Schulz, M. Messerle, J. Bohne, S. Pöhlmann), der Zellbiologie von DNA- (B. Sodeik) und RNA-Viren (B. Wölk), modernen bildgebenden Verfahren zur Darstellung intrazellulärer Virusstrukturen (B. Sodeik, B. Wölk) und der molekularen Diagnostik von Virusinfektionen (A. Heim).

Forschungsprojekte

Kontrolle des viralen RNA Exports beim murinen Leukämievirus (MLV) und humanen Immundefizienz-Virus (HIV)

Zur Familie der Retroviren gehört das humane Immundefizienz-Virus (HIV) und das murine Leukämievirus (MLV). HIV ist der Erreger der erworbenen Immunschwächekrankheit AIDS (acquired immunodeficiency syndrome). Die HIV-Pandemie ist nach wie vor eine der größten Herausforderung der Gegenwart. MLV repliziert in Mäusen und löst dort verschiedene Leukämien aus. Von MLV abgeleitete retrovirale Vektoren werden in mehreren klinischen Studien angewendet, um Gene in hämatopoetische Stammzellen zu schleusen und zur Expression zu bringen. Aus diesen Gründen ist Grundlagenforschung an beiden Viren wichtig für spätere klinische Anwendungen. Zum einen können neue Zielstrukturen in der Zelle gefunden werden, die sich als Target für antiretrovirale Therapie eignen und zum anderen führt ein besseres Verständnis der retroviralen Genexpression zu einer neuen Generation von retroviralen Vektoren.

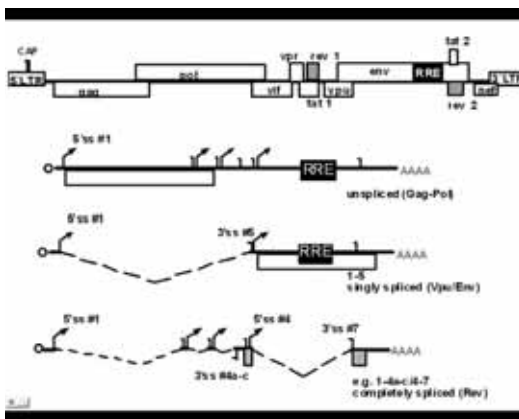


Abb. 1: Genomorganisation und Spleißvarianten von HIV. Gezeigt ist der Provirus mit den flankierenden Long-Terminal-Repeats (LTR) und den Leserahmen als Boxen. Das Rev-responsive Element ist schwarz eingefärbt. Unten sind die drei Klassen von RNAs gezeigt, wobei das Cap als Kreis dargestellt ist. Spleißereignisse erscheinen als gestrichelte Linien und die Nummerierung der Spleißstellen folgt der anerkannten Nomenklatur.

Der Lebenszyklus aller Retroviren beginnt mit der Fusion der Viruspartikel mit der Zellmembran. Danach findet die, für Retroviren charakteristische, retrograde Umschreibung des RNA-Genoms in doppelsträngige DNA statt. Die DNA integriert als Provirus stabil in das zelluläre Genom und fungiert als eine Expressionseinheit. Diese Strategie führt zur Transkription einer RNA, welche polycistronisch und kohärent zum Genom ist. Da polycistronische Genexpression in der eukaryontischen Zelle normalerweise nicht vorkommt, haben Retroviren verschiedene Mechanismen entwickelt, um alle viralen Gene von einer mRNA zu exprimieren. Eine von mehreren Strategien beinhaltet das alternative Spleißen der genomischen prä-mRNA. So entstehen bei HIV drei Klassen von RNA-Spezies (Abb. 1). Wobei sowohl die ungespleißte als auch die partiell gespleißten RNAs noch funktionelle Introns enthalten, die aufgrund der negativ regulierten HIV-Spleißsignale nur zu einem bestimmten Prozentsatz gespleißt werden.

Bei einfachen Retroviren wie MLV findet man neben der genomischen noch die einfach gespleißte RNA, welche für das Hüllprotein kodiert (Abb. 2a). Alle Retroviren stehen unabhängig von der Komple-

xität ihres Spleißmusters vor dem gleichen Problem: Inkomplett-gespleißte RNAs müssen ins Zytosol exportiert und zur Expression gebracht werden. Die Zelle hat aber ihrerseits eine Qualitätskontrolle entwickelt, um genau dies zu verhindern. Für die zelluläre Genexpression würde die Translation von inkomplett-prozessierten RNAs zu verkürzte, aberrante Proteine führen, die möglicherweise die Zelle schädigen.

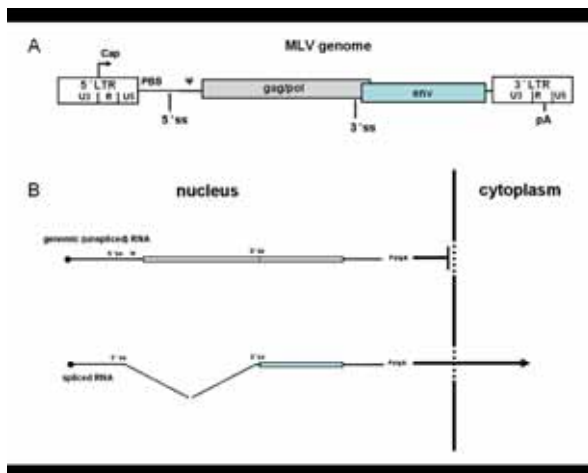


Abb. 2: Genomorganisation beim einfachen Retrovirus MLV und RNA-Qualitätskontrolle an der Kernpore A) Gezeigt ist das Genom des murinen Leukämievirus (MLV) in analoger Darstellung zu Abb. 1. Die LTR-Bereiche gliedern sich in den Promoter (U3) und die nicht-translatierten Regionen inklusive der Primer-Bindungsstelle (PBS) und des Verpackungssignals (Ψ). Die Spleißstellen sind ebenso markiert, wie die Polyadenylierungsstelle (pA). B) Schematisch dargestellt ist der Kern und das Zytoplasma getrennt durch die Kernmembran (schwarzer Balken). Die Kernporen sind als Punkte in die Membran eingefügt. Die RNA-Spezies von MLV sind analog zu Abb. 1 gezeigt. Die ungespleißte RNA wird an der Pore zurückgehalten, wohingegen die gespleißte exportiert werden kann (Pfeil).

Deswegen gibt es an der Kernpore einen aktiven Überwachungs-Mechanismus der inkorrekte RNAs zurückhält und degradiert (Abb. 2b). Retroviren haben unterschiedliche Wege evolviert, um dieser Kontrolle zu entgehen. HIV kodiert ein virales Exportadaptor-Protein (Rev), welches die HIV-RNAs als passives Cargo in einen zellulären Protein-Exportweg schleust. Wobei noch völlig unklar ist, warum RNAs, die auf diesem Wege exportiert werden, nicht der Qualitätskontrolle unterliegen und dem Abbau entkommen. Wir konnten in früheren Arbeiten zeigen, dass das spliceosomale Protein U1snRNP wahrscheinlich co-transkriptionell auf die HIV-RNA geladen wird und somit theoretisch zu einer Retention führen sollte.

Für das murine Leukämievirus (MLV) ist weder der Export-Weg (normaler mRNA-Export oder Protein-Export wie bei HIV) noch das Signal auf der ungspleißten RNA bekannt, welches die Translokation vermittelt. Anders als HIV kodiert MLV nicht für zusätzliche Proteine. In der Literatur wurde eine RNA-Sekundärstruktur am 5' Ende beschrieben (RSL), welche für den RNA-Export verantwortlich sein soll (s. Abb. 3a). In unseren Händen führte aber eine Deletion und eine Kontroll-Mutante nur zu einem leicht verstärktem Spleißen der genomischen RNA (Abb. 3b). Die Proteinproduktion von der genomischen RNA, wie auch die Partikelfreisetzung, waren aber nahezu unverändert (Daten nicht gezeigt). Trotzdem zeigte diese Mutante eine 10fache Titerreduktion (Abb. 3c). Was diese Reduktion auslöst ist Gegenstand unserer Forschung. In Betracht kommen Effekte bei der reversen Transkription in der Zielzelle oder der Schutz vor Nukleasen, da durch den RSL das terminale Nukleotid gepaart vorliegt.

Um den Export-Weg der MLV-RNA zu identifizieren, wurde ein dominant-negatives Protein be-

nutzt, welches in der Lage ist, den Protein-Export zu inhibieren. Mit einem solchen Plasmid kann die Expression der HIV-Strukturproteine verhindert werden. Bei MLV zeigte sich das gleiche Ergebnis wie bei HIV, die Gag-Proteinproduktion wurde inhibiert.

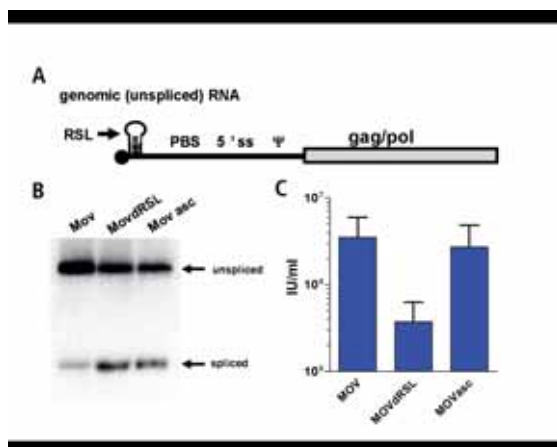


Abb. 3: Eine Deletion des putativen Export-Signals führt vermehrtem Spleißen und zu einem Titerverlust A) Vergrößerte Darstellung des 5' Bereiches des MLV-Genoms. Am 5' Ende ist der R-region stem loop (RSL) dargestellt. Die weiteren Elemente wie in Abb. 2. B) Northern blot von Gesamt-RNA aus transient transfizierten Zellen. C) Darstellung des Virustiters in infectious units (IU) pro ml.

Das bedeutet, dass auch bei MLV die genomische RNA über den gleichen Protein-Exportweg wie bei HIV exportiert werden muss. Da MLV keine zusätzlichen oder akzessorischen Gene kodiert (s. oben) postulieren wir, dass ein zellulärer Faktor die MLV-RNA direkt bindet und den Export induziert. Aus anderen Retroviren ist bekannt, dass ein zellulärer mRNA Exportfaktor mit hoher Affinität durch eine virale RNA-Struktur direkt an die virale RNA gebunden wird. Unsere Hypothese lautet, dass die MLV-RNA ein zelluläres RNA-bindendes Protein rekrutiert, welches ein nukleäres Exportsignal besitzt, um so seine RNA in den gleichen Exportweg wie HIV zu schleusen.

Ein weiterer Aspekt unserer Forschungsarbeiten ist die Charakterisierung der zellulären Qualitätskontrolle an der Kernpore. Retroviren sind durch die intrinsische Retention ihrer genomischen RNA ein hervorragendes Modellsystem. In Zusammenarbeit mit Volker Cordes (MPI für Biophysikalische Chemie, Göttingen) planen wir, essentielle Komponenten der zellulären Qualitätskontrolle, die bisher nur bei Hefen beschrieben wurden, durch siRNA-silencing auszuschalten, um dann die Effekte auf retrovirale Genexpression zu untersuchen. Darüberhinaus ist HIV auch in seiner RNA-Prozessierung stark auf zelluläre Ko-Faktoren angewiesen. Wir haben hier mehrere Kandidaten im Visier und werden diese mit der RNAi-Technik ausknocken, um die Effekte auf HIV-Genexpression untersuchen.

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Cordes, Volker (Dr. rer.nat.) - MPI Göttingen; Förderung: DFG BO 2512/2-1, MDPHD Molecular Medicine

Weitere Forschungsprojekte

Die Funktion des latenten Membranproteins (TMP/K15) des Kaposi's Sarkoma Herpesvirus

■ Projektleitung: Schulz, T. F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG; SFB 566 TP B11

Die Infektion endothelialer Zellen mit dem Kaposi Sarkoma Herpesvirus/humanen Herpesvirus 8 (KSHV/HHV8): Mechanismen der Persistenz, Replikation und abnormaler Differenzierung

■ Projektleitung: Schulz, T. F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Schu 1436/2-1, 2-2 im Rahmen des DFG Schwerpunktprogramm SP 1130 „Infektionen des Endothels“; EU-IP INCA LSHC- CT-2005-018704

Die Rolle intrazellulärer Signalwege bei der Reaktivierung des KSHV/HHV8 aus der Latenz

■ Projektleitung: Schulz, T. F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG GK 745; EU IP INCA

Die Bedeutung von MeCP2 und DNA Methyltransferasen bei der Etablierung der Latenz des KSHV/HHV8

■ Projektleitung: Schulz, T. F. (Prof. Dr. med.); Förderung: EU IP INCA LSHC- CT-2005-018704.; Landesgraduiertenkolleg Infektionsbiologie

Die Bedeutung der Ubiquitin-spezifischen Protease USP7 in der Funktion des KSHV/HHV8 latenten nukleären Antigens

■ Projektleitung: Schulz, T. F. (Prof. Dr. med.); Förderung: EU INCA LSHC- CT-2005-018704.; Landesgraduiertenkolleg Infektionsbiologie

Das Wechselspiel zwischen KSHV Kaposin B und dem p38/MK2 Signalweg

■ Projektleitung: Schulz, T. F. (Prof. Dr. med.); Förderung: EU-IP INCA LSHC- CT-2005-018704

Die Rolle des brd2 Proteins bei der latenten Replikation des KSHV/HHV8

■ Projektleitung: Schulz, T. F. (Prof. Dr. med.); Förderung: EU IP INCA LSHC- CT-2005-018704

Die Bedeutung von DNA mismatch Repair während der KSHV Latenz

■ Projektleitung: Schulz, T. F. (Prof. Dr. med.); Förderung: IRTG1273

Risikofaktoren für die Übertragung von KSHV/HHV8 auf Kleinkinder im ländlichen Südafrika

■ Projektleitung: Schulz, T. F. (Prof. Dr. med.); Förderung: EU IP INCA LSHC- CT-2005-018704

Klonierung GFP-markierter Herpes-Simplex-Virus-Mutanten zur Analyse des viralen Infektionszyklusses in lebenden Zellen

■ Projektleitung: Sodeik, B. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG Sod 403/3, SPP1175 - Dynamics of Cellular Membranes and their exploitation by viruses

Identifizierung zellulärer Kinasen als potentielle Zielstrukturen für eine anti-virale Therapie von Herpes-Simplex-Virus-Infektionen

■ Projektleitung: Sodeik, B. (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Kooperation mit der ETH Zürich, Schweiz.; Förderung: DFG-MHH-REBIRTH

Die Aktivierung von Myosin-II beim Zelleintritt von Herpes-Simplex-Virus

■ Projektleitung: Sodeik, B.(Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG-MHH-REBIRTH; MHH-Zentrum für Infektionsbiologie.

Biochemische Charakterisierung der für die Rekrutierung von Mikrotubuli-Motoren an die Kapside von Herpes-Simplex-Virus notwendigen inneren Tegumentproteine

■ Projektleitung: Sodeik, B. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG-MHH-REBIRTH; MHH-Zentrum für Infektionsbiologie

Die Rolle der leichten Ketten von Dynein für die Rekrutierung von Mikrotubuli-Motoren an Kapside von Herpes-Simplex-Virus

■ Projektleitung: Sodeik, B. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: MHH-MD PhD Programm Molecular Medicine

Die Bedeutung des zum Plusende der Mikrotubuli gerichteten Transportes für den Zelleintritt von Herpes-Simplex-Virus

■ Projektleitung: Sodeik, B. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: MHH-Zentrum für Infektionsbiologie

Funktion von Importin-alpha und Importin-beta für die Genom-Freisetzung von Herpes-Simplex-Virus an der Kernpore

■ Projektleitung: Sodeik, B.(Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Technion University, Israel; Förderung: MWK Niedersachsen.

Die sekundäre Membranhüllung von Herpes-Simplex-Virus – Rolle der Autophagy

■ Projektleitung: Sodeik, B.(Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Dr. Rudi Bauerfeind, Institut für Zellbiologie der MHH; Förderung: DFG Sod403/3; SPP1175 – Dynamics of Cellular Membranes and their exploitation by viruses Dr. Rudi Bauerfeind, Institut für Zellbiologie der MHH.

Die Funktion der Mikrotubulie für die sekundäre Membranhüllung von Herpes-Simplex-Virus

■ Projektleitung: Sodeik, B. (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Dr. Rudi Bauerfeind, Institut für Zellbiologie der MHH; Förderung: DFG Sod403/3; SPP1175 – Dynamics of Cellular Membranes and their exploitation by viruses

Axonukleäre Kommunikation in der viralen Invasion des Nervensystems am Modell des Herpes-Simplex-Virus

■ Projektleitung: Sodeik, B.(Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Weizman Institute of Science, Israel und dem University College London, England; Förderung: EU-NEST Axonuclear communication in Health and Disease, MHH-Zentrum für Infektionsbiologie

Charakterisierung des großen Tegumentproteins pUL36 von Herpes-Simplex-Virus

■ Projektleitung: Sodeik, B. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Niedersachsen Vorab - Volkswagenstiftung

Charakterisierung des Tegumentproteins pUL37 von Herpes-Simplex-Virus

■ Projektleitung: Sodeik, B. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: MHH - Zentrum für Infektionsbiologie

Characterization of the essential cytomegalovirus protein pUL77 as basis for the development of new antivirals and of a replication-deficient CMV DISC-vaccine

■ Projektleitung: Messerle, M. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie; Wilhelm-Hirte-Stiftung

In vivo monitoring of MCMV-mutants provoking an altered immune response

■ Projektleitung: Messerle, M. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie

Virale Faktoren des Lungenepithelzell-Tropismus und Mechanismen der Reaktivierung von Cytomegalovirus in der Lunge

■ Projektleitung: Messerle, M. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: SFB 587 (DFG), Projekt A13

Polymorphe Glykoproteine der CMV-RL11-Familie – Bedeutung für die CMV-Erkrankung bei Organtransplantierten

■ Projektleitung: Messerle, M. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: SFB 738 (DFG), Projekt B6; Zentrum für Infektionsbiologie

The Unfolded Protein Response following Cytomegalovirus Infection: Mechanisms and Consequences for Antigen Presentation

■ Projektleitung: Messerle, M. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Volkswagen-Stiftung

Novel Peptide Modulators of Viral Infection

■ Projektleitung: Messerle, M. (Prof. Dr. rer. nat.); Schulz, T. F. (Prof. Dr. med.) (zus. mit Prof. Forsmann [IPF]); Förderung: Volkswagen-Stiftung

Molekulare Typisierung von klinischen Herpes simplex-Virusisolaten

■ Projektleitung: Engelmann, I. (Dr. med.)

Virale Infektionen bei Patienten nach Lungentransplantation

■ Projektleitung: Engelmann, I. (Dr. med.)

Molekulare Charakterisierung eines neuen Keratokonjunktivitis assoziierten Adenovirustypen 53 als multipel rekombinantes Adenovirus

■ Projektleitung: Heim, A. (PD Dr. med.)

Modulation der Induktion der zellulären Genexpression von Cocksackievirus B3 durch Cytokin-Antagonisten

■ Projektleitung: Heim, A. (PD Dr. med.); Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie

Komplettgenomische Sequenzierung von Adenovirus Typ 31 und molekulare Epidemiologie und Charakterisierung von europäischen Adenovirus Typ 31 Isolaten von immunsupprimierten Patienten

■ Projektleitung: Heim, A. (PD Dr. med.)

Vergleichende in vitro Untersuchungen zu Tropismus und Fiberschaftmotifen von Adenoviren

■ Projektleitung: Heim, A. (PD Dr. med.)

Antivirale Aktivität von Cidofovir gegen den neuen pneumotropen Adenovirus Subtypen 14a

■ Projektleitung: Heim, A. (PD Dr. med.)

Quantitative Untersuchungen zu hepatischer Viruspersistenz und Replikation bei CMV-, EBV- und HHV6-Transplantathepatitis

■ Projektleitung: Heim, A. (PD Dr. med.)

Determinanten für Tropismus und Pathogenese pulmotroper Adenoviren

■ Projektleitung: Heim, A. (PD Dr. med.); Förderung: MD/PhD-Programm „Molecular Medicine“

Hepatitis B Immun- und Testescapemutationen als Auslöser von Hepatitis B Reaktivierungen

■ Projektleitung: Heim, A. (PD Dr. med.)

Einfluss von Polymorphismen inflammatorischer Gene auf KSHV-Infektion und Reaktivierung

■ Projektleitung: Henke-Gendo, C. (Dr. med.); Förderung: EU INCA

Charakterisierung des pulmonalen Mikrobioms in Gesundheit und Krankheit

■ Projektleitung: Henke-Gendo, C. (Dr. med.); Förderung: IFB-Tx

Einfluss der Hepatitis B Viruslast auf das Langzeitüberleben von Nieren- und Herztransplantierten

■ Projektleitung: Henke-Gendo, C. (Dr. med.); Kooperationspartner: Kooperation mit Prof. Tillmann, Universität Leipzig

Quantifizierung von Cytomegalievirus DNA in Darmbiopsien zur Diagnostik von gastrointestinaler CMV-Erkrankung

■ Projektleitung: Ganzenmüller, T. (Dr. med.); Heim, A. (PD Dr. med.)

Der Einfluss von 5' Spleißsignalen auf nukleäre Mechanismen der regulierten Genexpression bei Retroviren und zellulären Genen

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG BO 2512/2-1

RNA-Prozessierungsfaktoren und ihre Funktion bei der HIV-Replikation und der Leukämogenese

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Förderung: HiLF

Regulation of RNA export: the interplay of quality control and processing signals

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Corder, Volker (Dr. rer. nat.), MPI Göttingen; Förderung: MD/PhD-Programm „Molecular Medicine“

NL63 versus SARS-Coronavirus: Rezeptor-Interferenz als Pathogenesefaktor

■ Projektleitung: Pöhlmann, S. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF, 01 KI 0703

Interaktion des HIV-Hüllproteins mit zellulären Membranproteinen

■ Projektleitung: Pöhlmann, S. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: SFB 587

Signal sequence of HIV-1 glycoprotein: A determinant of posttranslational processing, folding and function?

■ Projektleitung: Pöhlmann, S. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie

Interaktion von HIV mit Thrombozyten

■ Projektleitung: Pöhlmann, S. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: MD/PhD-Programm „Molecular Medicine“

Tetherin and Vpu: Molecular studies and clinical relevance of a new potential therapeutic target in HIV-infection

■ Projektleitung: Pöhlmann, S. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: MD/PhD-Programm „Molecular Medicine“ und Deutsche AIDS-Gesellschaft

Virus-Wirts-Interaktionen bei der Hepatitis C-Infektion

■ Projektleitung: Wölk, Benno (Dr. med.); Förderung: HiLF

Viral factors required for hepatitis C virus replication complex formation and trafficking

■ Projektleitung: Wölk, Benno (Dr. med.); Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie

Effects of host cell polarization on hepatitis C virus replication complex formation and viral protein trafficking

■ Projektleitung: Wölk, Benno (Dr. med.); Förderung: MD/PhD-Programm „Molecular Medicine“

Early diagnostic differentiation of virus infection/reactivation versus liver graft rejection by gene expression profiling viral and liver cell transcripts in liver biopsies

■ Projektleitung: Wölk, Benno (Dr. med.); Förderung: IFB-Tx

Cellular factors governing hepatitis C virus replication complex formation and trafficking

■ Projektleitung: Wölk, Benno (Dr. med.); Förderung: MD/PhD-Programm „Molecular Medicine“

Angiopietin-2 als Prädiktor für das Auftreten von Relapsen nach allogener Stammzell-Transplantation

■ Projektleitung: Kümpers, P. (Dr. med.), Abteilung Nephrologie der MHH, Verhagen, W. (Dr. rer. nat.)

Originalpublikationen

Barozzi P, Bonini C, Potenza L, Masetti M, Cappelli G, Gruarin P, Whitby D, Gerunda GE, Mondino A, Riva G, Vallerini D, Quadrelli C, Bosco R, Ciceri F, Bordignon C, Schulz TF, Torelli G, Luppi M. Changes in the immune responses against human herpesvirus-8 in the disease course of posttransplant Kaposi sarcoma. *Transplantation* 2008;86(5):738-744

Barozzi P, Potenza L, Riva G, Vallerini D, Quadrelli C, Bosco R, Morselli M, Forghieri F, Volzone F, Rossi G, Ferri C, Bonini C, Ciceri F, Bordignon C, Whitby D, Schulz TF, Torelli G, Luppi M. Changes in T-Cell Responses Against Human Herpesvirus-8 Correlate with the Disease Course of Iatrogenic Kaposi's Sarcoma in a Patient with Undifferentiated Arthritis. *Semin.Arthritis Rheum.* 2008; DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.05.005

Borst EM, Wagner K, Binz A, Sodeik B, Messerle M. The essential human cytomegalovirus gene UL52 is required for cleavage-packaging of the viral genome. *J.Virol.* 2008;82(5):2065-2078

Bradley AJ, Kovacs IJ, Gatherer D, Dargan DJ, Alkharsah KR, Chan PK, Carman WF, Dedicoat M, Emery VC, Geddes CC, Gerna G, Ben-Ismaeil

B, Kaye S, McGregor A, Moss PA, Pusztai R, Rawlinson WD, Scott GM, Wilkinson GW, Schulz TF, Davison AJ. Genotypic analysis of two hypervariable human cytomegalovirus genes. *J.Med.Virol.* 2008;80(9):1615-1623

Busche A, Angulo A, Kay-Jackson P, Ghazal P, Messerle M. Phenotypes of major immediate-early gene mutants of mouse cytomegalovirus. *Med. Microbiol.Immunol.* 2008;197(2):233-240

Caysa H, Jacob R, Mütter N, Branchini B, Messerle M, Söling A. A redshifted codon-optimized firefly luciferase is a sensitive reporter for bioluminescence imaging. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2008;

Darr S, Madisch I, Heim A. Antiviral activity of cidofovir and ribavirin against the new human adenovirus subtype 14a that is associated with severe pneumonia. *Clin.Infect.Dis.* 2008;47(5):731-732

Dierssen U, Rehren F, Henke-Gendo C, Harste G, Heim A. Rapid routine detection of enterovirus RNA in cerebrospinal fluid by a one-step real-time RT-PCR assay. *J.Clin.Virol.* 2008;42(1):58-64

Dupuy A, Schulz T, Chevret S, Agbalika F, Pellet C, Janier M, Dupin N, Verola O, Calvo F, Lebbe C.

- Asymmetrical transmission of human herpesvirus 8 among spouses of patients with Kaposi sarcoma. *Br.J.Dermatol.* 2009;160(3):540-545
- Engelmann G, Heim A, Greil J, Schmitt CP, Flechtenmacher C, Daum E, Kusters U, Schmidt J, Meyburg J, Schnitzler P. Adenovirus infection and treatment with cidofovir in children after liver transplantation. *Pediatr.Transplant.* 2008; DOI: 10.1111/j.1399-3046.2008.01014.x
- Engelmann I, Petzold DR, Kosinska A, Hepkema BG, Schulz TF, Heim A. Rapid quantitative PCR assays for the simultaneous detection of herpes simplex virus, varicella zoster virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus 6 DNA in blood and other clinical specimens. *J.Med. Virol.* 2008;80(3):467-477
- Forstmeyer D, Henke-Gendo C, Bröcker V, Wildner O, Heim A. Quantitative temporal and spatial distribution of adenovirus type 2 correlates with disease manifestations and organ failure during disseminated infection. *J.Med.Virol.* 2008; 80(2):294-297
- Glass M, Soling A, Messerle M. Tumor-specific activity of cellular regulatory elements is down-regulated upon insertion into the herpes simplex virus genome. *J.Neurovirol.* 2008; DOI: 10.1080/13550280802348214
- Gramberg T, Soilleux E, Fisch T, Lalor PF, Hofmann H, Wheeldon S, Cotterill A, Wegele A, Winkler T, Adams DH, Pöhlmann S. Interactions of LSEctin and DC-SIGN/DC-SIGNR with viral ligands: Differential pH dependence, internalization and virion binding. *Virology* 2008;373(1):189-201
- Gustems M, Busche A, Messerle M, Ghazal P, Angulo A. In vivo competence of murine cytomegalovirus under the control of the human cytomegalovirus major immediate-early enhancer in the establishment of latency and reactivation. *J.Virol.* 2008;82(20):10302-10307
- Henke-Gendo C, Amini-Bavil-Olyae S, Challapalli D, Trautwein C, Deppe H, Schulz TF, Heim A, Tacke F. Symptomatic hepatitis B Virus (HBV) reactivation despite reduced viral fitness is associated with HBV test and immune escape mutations in an HIV-coinfected patient. *J.Infect.Dis.* 2008; 198(11):1620-1624
- Hertz S, Rothamel T, Skawran B, Giere C, Steinemann D, Flemming P, Becker T, Flik J, Wiese B, Soudah B, Kreipe H, Schlegelberger B, Wilkens L. Losses of chromosome arms 4q, 8p, 13q and gain of 8q are correlated with increasing chromosomal instability in hepatocellular carcinoma. *Pathobiology* 2008;75(5):312-322
- Hoffmann D, Bayer W, Heim A, Potthoff A, Nettelbeck DM, Wildner O. Evaluation of twenty-one human adenovirus types and one infectivity-enhanced adenovirus for the treatment of malignant melanoma. *J.Invest.Dermatol.* 2008;128(4):988-998
- Kümpers P, Koenecke C, Hecker H, Hellpap J, Horn R, Verhagen W, Buchholz S, Hertenstein B, Krauter J, Eder M, David S, Göhring G, Haller H, Ganser A. Angiotensin-2 predicts disease-free survival after allogeneic stem-cell transplantation in patients with high-risk myeloid malignancies. *Blood* 2008; 112(5):2139-2148
- Mattner F, Sykora KW, Meissner B, Heim A. An Adenovirus Type F41 Outbreak in a Pediatric Bone Marrow Transplant Unit: Analysis of Clinical Impact and Preventive Strategies. *Pediatr.Infect. Dis.J.* 2008;27(5):419-24(5):419-424
- Maurer UE, Sodeik B, Grunewald K. Native 3D intermediates of membrane fusion in herpes simp-

- lex virus 1 entry. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A. 2008; 105(30):10559-10564
- Nagel CH, Dohner K, Fathollahy M, Strive T, Borst EM, Messerle M, Sodeik B. Nuclear egress and envelopment of herpes simplex virus capsids analyzed with dual-color fluorescence HSV1(17+). J.Virol. 2008;82(6):3109-3124
- Pöhlmann S. Carbohydrates on HIV: mediators of immune evasion and targets for antiviral intervention. Future HIV Therapy May 2008; 2:253-257(5)
- Potenza L, Luppi M, Barozzi P, Rossi G, Cocchi S, Codeluppi M, Pecorari M, Masetti M, Di Benedetto F, Gennari W, Portolani M, Gerunda GE, Lazzarotto T, Landini MP, Schulz TF, Torelli G, Guaraldi G. HHV-6A in syncytial giant-cell hepatitis. N.Engl. J.Med. 2008;359(6):593-602
- Powlesland AS, Fisch T, Taylor ME, Smith DF, Tissot B, Dell A, Pöhlmann S, Drickamer K. A novel mechanism for LSECtin binding to Ebola virus surface glycoprotein through truncated glycans. J.Biol.Chem. 2008;283(1):593-602
- Rauschenfels S, Krassmann M, Al-Masri AN, Verhagen W, Leonhardt J, Kuebler JF, Petersen C. Incidence of hepatotropic viruses in biliary atresia. Eur.J.Pediatr. 2009;168(4):469-476
- Sander G, Konrad A, Thureau M, Wies E, Leubert R, Kremmer E, Dinkel H, Schulz T, Neipel F, Stürzl M. Intracellular localization map of human herpesvirus 8 proteins. J.Virol. 2008;82(4):1908-1922
- Sinzger C, Hahn G, Digel M, Katona R, Sampaio KL, Messerle M, Hengel H, Koszinowski U, Brune W, Adler B. Cloning and sequencing of a highly productive, endotheliotropic virus strain derived from human cytomegalovirus TB40/E. J.Gen.Virol. 2008;89(Pt 2):359-368
- Skawran B, Steinemann D, Becker T, Buurman R, Flik J, Wiese B, Flemming P, Kreipe H, Schlegelberger B, Wilkens L. Loss of 13q is associated with genes involved in cell cycle and proliferation in dedifferentiated hepatocellular carcinoma. Mod. Pathol. 2008;21(12):1479-1489
- Skawran B, Steinemann D, Weigmann A, Flemming P, Becker T, Flik J, Kreipe H, Schlegelberger B, Wilkens L. Gene expression profiling in hepatocellular carcinoma: upregulation of genes in amplified chromosome regions. Mod.Pathol. 2008;21(5):505-516
- Suneetha PV, Mederacke I, Heim A, Bastürk M, Cornberg M, Strassburg CP, Manns MP, Wedemeyer H. Spontaneous clearance of chronic hepatitis C after liver transplantation: are hepatitis C virus-specific T cell responses the clue? Liver Transpl. 2008;14(8):1225-1227
- Thureau M, Marquardt G, Gonin-Laurent N, Weindländer K, Naschberger E, Jochmann R, Alkharsah KR, Schulz TF, Thome M, Neipel F, Stürzl M. Viral inhibitor of apoptosis vFLIP/K13 protects endothelial cells against superoxide-induced cell death. J.Virol. 2009;83(2):598-611
- Wölk B, Büchele B, Moradpour D, Rice CM. A dynamic view of hepatitis C virus replication complexes. J.Virol. 2008;82(21):10519-10531

Übersichtsarbeiten

- Bohne J, Cathomen T. Genotoxicity in gene therapy: an account of vector integration and designer nucleases. Curr.Opin.Mol.Ther. 2008;10(3):214-223
- Carbone A, Cesarman E, Spina M, Gloghini A, Schulz TF. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. Blood 2009;113(6):1213-1224

Wölk B, Wedemeyer H. Hepatitis C virus living off the fat of the land. *Hepatology* 2008;47(1):343-345

Buchbeiträge, Monografien

Heim A, Vonberg RP, Ziesing S. Gewinnung und Handhabung von Materialien zur mikrobiologischen Diagnostik. In: Hahn H, Kaufmann S HE, Schulz TF, Suerbaum S. [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie: mit 157 Tabellen.*-6., komplett überarb. Aufl.-Heidelberg: Springer Medizin, 2009.-S.125-129

Vonberg RP, Ziesing S, Heim A. Klinische Diagnostik. In: Hahn H, Kaufmann S HE, Schulz TF, Suerbaum S. [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie: mit 157 Tabellen.*-6., komplett überarb. Aufl.-Heidelberg: Springer Medizin, 2009.-S.121-123

Abstracts

2008 wurden 57 Abstracts publiziert.

Promotionen

Müther, Nadine (Dr.rer.nat.): Konstruktion und Charakterisierung neuer onkolytischer Herpes simplex-Viren Typ 1.

Madisch, Ilja (Dr.med.): Molekulare Phylogenie und Bioinformatische Analysen als Grundlage für die Typisierung von humanen Adenoviren und für das Design von organspezifischen adenoviralen Gentherapievektoren.

Radtke, Kerstin (Dr. rer. nat.): The requirements for microtubule motor binding to capsids of Herpes Simplex Virus Type 1.

Diplome

Koste, Lars (Dipl. Biol.): Die Bedeutung untranslatierter Genabschnitte für die Biologie des Kaposi Sarkom-assoziierten Herpesvirus.

Beermann, Silke (Dipl.Biochemie): Charakterisierung des polymorphen UL11-Proteins des humanen Cytomegalovirus.

Sandbaumhüter, Malte (Diplom Biologie): Replikation von Herpes-Simplex-Virus Typ 1 in Epithelzellen nach Modifikation der Autophagie.

Binot, Anna (Dipl. Biologie): Die Rolle der Autophagosomen und anderen zellulären Organellen bei der sekundären Membranhüllung des Herpes-Simplex-Virus Typ 1.

Rust, Volker (Dipl. Biologie): Die Hemmung von Mikrotubulomotoren durch siRNA während einer HSV1-Infektion in Epithelzellen und Neuronen.

Master

Kras, Christiane (Master Human Biology, MHH): Interaction between the KSHV protein K15 and the adaptor protein Nck.

Kessler, Katrin (Master Human Biology, MHH): The functional importance of the interaction between sp100/sp100-HMG and the Kaposi-sarcoma-associated herpesvirus LANA-1 protein.

Wissenschaftspreise

Madisch, Ilja (Dr. med.): Promotionspreis der Gesellschaft der Freunde der MHH.

Heim, Albert (PD, Dr. med.): Wissenschaftspreis für klinische Virologie der DVV und GfV.

Stipendien

Ilka Engelmann (Dr. med.): Marie-Curie Stipendium der EU.

Xiaojia Wang Dr., (Universität Peking, China): Short-Term-Stipendium des DAAD.

Arli Parikesit M.Sc.: Promotionsstipendium des DAAD.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bohne, Jens (Dr. rer. nat.): Leiter des Arbeitskreises virale Vektoren der Gesellschaft für Virologie. Gutachter für die Fachjournale Mol. Therapy, Gene Therapy und J. Gen. Virology.

Engelmann, Ilka (Dr. med.): Ad-hoc Reviewer für J. Med. Microbiology und BMC Immunology.

Heim, Albert (PD Dr. med.): Mitglied im Editorial Board von J. Med. Microbiology, Reviewer für diverse virologische Fachzeitschriften, Gutachter für den Österreichischen Nationalfond.

Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.): Adhoc-Gutachter der DFG für Einzelverfahren und für die Fachjournale J. Virol., J. Gen. Virol., J. Clin. Virol., Med. Microbiol. Immunol., Nucleic Acid Research und Virus Genes. M. Messerle ist Mitglied im Editorial Board von Virus Genes.

Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.): Adhoc-Gutachter für National Institutes of Health (NIH), USA, und Research Grants Council, Hong Kong, Mitglied des Editorial Boards der Fachzeitschrift Viruses, Gutachter für die Fachzeitschriften AIDS, Clinical and Vaccine Immunology, Disease Markers, FEBS Letters, Immunotherapy, The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, Journal of Immunology, Journal of General Virology, Virology, Journal of Virology, Virus Research, Journal of Biomedical Sciences.

Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.): Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat des Deutschen Primatenzentrums; Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat des Heinrich-Pette-Instituts für Virologie; Mitglied des Editorial Board von J. Gen. Virol.; Gutachter für Journal of Virology, Journal of General Virology, Journal of Medical Virology, Journal of Clinical Virology, International Journal of Cancer, Proceedings of the National Academy of Sciences, Blood,

PLoS One, PLoS Pathogens, Journal of Infectious Diseases. Gutachter für DFG, Leukaemia Research Fund, Cancer Research UK, Leukaemia Research Fund, Bayerische Forschungsstiftung, Katholische Akademische Ausländerdienst.

Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.): Vorstandsmitglied im DFG-Graduiertenkolleg 745; Mitglied der MHH-Forschungskommission sowie der Studien- und Prüfungskommissionen des MHH-MSc-Studienganges Biomedizin; Mitglied im Editorial Board der Zeitschrift Cellular Microbiology; Fachgutachterin für die DFG, den Schweizer Nationalfond und den BBSRC (United Kingdom) und für die Fachzeitschriften Cellular Microbiology, Cell Motility & Cytoskeleton, J. Cell Science, und J. Virol.

Wölk, Benno (Dr. med.): Gutachter den National Research Council of Canada und den National Science Council Taiwan sowie für die Fachzeitschriften Traffic, Cellular Microbiology, J. Medical Virology, J. Medical Microbiology, und J. Virological Methods.

Institut für Allgemeinmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Eva Hummers-Pradier

Tel.: 0511/5322 6530 • E-Mail: Hummers-Pradier.Eva@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover.de/allgemeinmedizin.html>

Forschungsprofil

Das Institut für Allgemeinmedizin der MHH forscht und lehrt auf dem Gebiet der hausärztlichen Medizin, die charakterisiert ist durch ihre Zuständigkeit als erste ärztliche Anlaufstelle für Menschen jeden Alters mit Gesundheitsproblemen jeder Art. Das Institut kooperiert eng mit rund 200 hausärztlichen Lehr- und Forschungspraxen in Hannover und dem weiteren Umland.

Schwerpunkte sind zum einen die Versorgungsforschung mit Fokus auf hausärztliche Epidemiologie, Versorgungsstrukturen und –qualität und hausärztliche Entscheidungsfindung sowie Patientenpräferenzen, zum anderen unmittelbar patientenbezogene klinische Forschung im hausärztlichen Umfeld. Zur Anwendung kommt ein breites Spektrum qualitativer und quantitativer Methoden aus Epidemiologie, klinischer Forschung sowie empirischer Sozialforschung.

Aktiv ist das Institut zudem in der Entwicklung und Implementierung evidenzbasierter hausärztlicher S3-Leitlinien für die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) und die AWMF.

Es besteht eine enge Kooperation mit internationalen Fachgesellschaften und Forschungsinstituten; u. a. eine Beteiligung an mehreren internationalen Projekten sowie die Federführung bei der Entwicklung eines European Research Agenda for General Practice.

Gesundheit im Alter:

In diesen Bereich fallen die meisten großen Drittmittelprojekte des Instituts. Themen sind allgemeiner und symptombezogener Versorgungsbedarf und Versorgungsplanung für ältere Menschen sowie deren Gesundheitsprioritäten, außerdem Akzeptanz, Bedarf und konkrete Inanspruchnahme präventiver Leistungen durch die Bevölkerung über 65 Jahren. Im Zentrum von zwei Projekten steht das am Institut im Rahmen eines europäischen Projektes entwickelte geriatrische STEP-Assessment, das für seinen jetzigen Einsatz geringfügig angepasst wurde und noch einmal eine breite Testung auf Praktikabilität und Relevanz im hausärztlichen Alltag erfährt.

Versorgungsforschung auf Basis hausärztlicher Routinedaten:

Versorgungs- und Pharmakoepidemiologie, abgebildet durch die Behandlungsdatenträger-(BDT-)Routinedatenbank des Instituts, die derzeit pseudonymisierte elektronische Patientenakten von 165 Praxen, rund 956.000 Patienten und gut 12 Millionen Behandlungen umfasst und damit die wohl bundesweit größte Datenbank dieser Art darstellt.

Klinische Forschung in der Allgemeinmedizin:

Implementierung der Strukturen und Qualifizierung von Praxen in der Methodik klinischer Studien nach GCP – Richtlinien sowie Durchführung randomisiert-kontrollierter Studien in hausärztlichen Praxen.

Lehrforschung:

Lernziele und Motivation von Studierenden im Hinblick auf eine hausärztliche Tätigkeit, diesbezügliche Auswirkungen des Modellstudiengangs Hannibal. Motivation und Qualifizierung von Lehrärzten.

Forschungsprojekte

Inkongruenz der medikamentösen Behandlung Konsequenzen und Interventionsmöglichkeiten in der hausärztlichen Versorgung. Cluster randomisierte zweiarmlige Interventionsstudie in Hausarztpraxen.

Aufgrund der demografischen Entwicklung und des medizinischen Fortschrittes wird die hausärztliche Versorgung der Zukunft sehr stark auf die Betreuung chronisch kranker Menschen ausgerichtet sein.

Mit dem wachsenden Anteil chronisch kranker Patienten nimmt auch die Zahl derjenigen zu, die eine Polypharmakotherapie (d.h. 5 oder mehr Medikamente) erhalten. Bereits heute nehmen die über 70jährigen durchschnittlich 5 Medikamente ein.

Aus vielen Untersuchungen ist bekannt, dass die Einnahmetreue (Adhärenz) der medikamentösen Therapie mit der Anzahl der verordneten Medikamente absinkt. Insbesondere bei chronischen Erkrankungen verringert eine unzureichende Adhärenz den Therapieerfolg.

Ein weiteres Problem sind die mit einer Polypharmakotherapie verbundenen Risiken der Interaktionen mit potentiell tödlichen Folgen. Dabei sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die zu einer stationären Aufnahme führen, in der überwiegenden Mehrzahl vermeidbar. Für Deutschland geht man von bis zu 57000 Todesfällen durch UAW/ Jahr aus.

Sowohl die Adhärenz als auch das Risiko einer Interaktion wird wesentlich durch das Ausmaß der Kongruenz beeinflusst. Kongruenz beschreibt die Übereinstimmung zwischen dem Medikamentenplan von Arzt und Patient. Bisherige internationale Untersuchungen unterstreichen Bedeutung und Ausmaß einer vorhandenen Inkongruenz, deutschsprachige Untersuchungen gibt es bislang nicht.

Vor diesem Hintergrund wird im Rahmen eines BMBF- geförderten Projektes die Inkongruenz in der hausärztlichen Versorgung bei Patienten mit einer Polypharmakotherapie erforscht. Das Projekt mit dem Titel „Inkongruenz der medikamentösen Behandlung; Konsequenzen und Interventionsmöglichkeiten in der hausärztlichen Versorgung“ wird im Rahmen der Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses in der Allgemeinmedizin über zwei Jahre gefördert. Im Rahmen dieser cluster-randomisierten, zweiarmligen Interventionsstudie in Hausarztpraxen werden folgende Fragestellungen untersucht.

1. Analyse des Ist-Zustandes:

In welchem Ausmaß besteht eine Inkongruenz in der hausärztlichen Versorgung chronisch kranker

Patienten mit einer Polypharmakotherapie?

Methode: Aus einer Stichprobe norddeutscher Hausärzte sind insgesamt 22 Praxen ausgewählt worden. In allen Praxen werden durch die medizinischen Fachangestellten konsekutiv bis zu 16 Patienten ausgewählt und im Rahmen eines standardisierten Telefoninterviews befragt. Die Ergebnisse in Bezug auf den aktuellen Medikamentenplan werden mit den vom Hausarzt schriftlich erhobenen Medikamenten verglichen. Die bisher erhobenen Daten von 225 Patienten bestätigen das Vorhandensein einer ausgeprägten Inkongruenz: Die im Durchschnitt 70 Jahre alten Patienten nehmen durchschnittlich 8 Medikamente ein, nur in einem Viertel der Fälle entspricht die Anzahl der vom Patienten angegebenen Medikamente auch dem Medikamentenplan des Arztes.

Die im Rahmen dieser Interviews erhobenen Informationen sollen im weiteren Verlauf helfen, Hinweise auf möglicherweise ursächliche oder eine Inkongruenz unterstützende Faktoren zu erhalten.

2. Entwicklung und Erprobung von Interventionsinstrumenten zur Verbesserung der Kongruenz:

Ziel dieses Teilprojektes ist die Verbesserung der Kongruenz in den neun randomisiert ausgewählten Interventionspraxen (die übrigen Praxen dienen als Kontrolle). Die Intervention bestand aus drei Bausteinen:

Für die Patienten wurden den Praxen Informationsbroschüren zum Umgang mit Polypharmakotherapie sowie wiederbeschreibbare, faltbare Medikamentenpläne zur Verfügung gestellt.

Mit den Ärzten wurden kollegiale Gespräche im Sinne eines academic detailing durchgeführt. Ziel des Gespräches ist die Sensibilisierung für das Problem der Inkongruenz.

Verfahrensabläufe in der Praxis sind eine weitere Ursache für die Entstehung einer Inkongruenz. Um hier eine Verbesserung zu erzielen, wurden mit den beteiligten Praxisteams individuelle Schulungen durchgeführt. Die am häufigsten gewünschten Themen betrafen dabei die Organisationsabläufe rund um Wiederholungszepete und Medikamentenpläne. Die Akzeptanz und mögliche Effekte der Interventionen in den Praxen werden durch eine Evaluation und abschließende Befragungen erfasst.

3. Häufigkeit von Medikamenteninteraktionen bei Patienten mit einer Polypharmakotherapie:

Die im Rahmen der Befragung erfassten Medikamente werden in einem Folgeprojekt auf die Häufigkeit potentieller Interaktionen untersucht. Mit der steigenden Anzahl eingenommener Medikamente steigt auch die Zahl potentieller Interaktionen, laut der wissenschaftlichen Literatur treten bei 5 eingenommenen Wirkstoffen bereits in ca. 25% der Fälle UAW auf.

Welche Interaktionen sind in der Gruppe der mit einer Polypharmakotherapie behandelten Patienten besonders häufig? Die Beantwortung dieser Frage soll im weiteren Verlauf helfen, die Medikamentensicherheit zu verbessern.

Fazit: Die vorläufigen Ergebnisse belegen, dass auch in Deutschland eine relevante Inkongruenz in Bezug auf die medikamentöse Therapie besteht. Eine multimodale Intervention im Sinne eines academic detailing ist praktisch durchführbar, insbesondere eine an den Bedürfnissen der Praxis ausgerichtete Schulung wird vom Team positiv bewertet. Ob die Intervention in der Lage ist, die beobachtete Inkongruenz zu beeinflussen, bleibt abzuwarten.

■ Projektleitung: Schmiemann, Guido (Dr. med., MPH); Förderung: BMBF

Weitere Forschungsprojekte

Entwicklung evidenzbasierter S3-Leitlinien für die hausärztliche Versorgung Entwicklung der DEGAM-Leitlinie „Demenz“

■ Projektleitung: Mand, Peter (Dr. med., MPH), Schmiemann, Guido (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Vollmar, HC Universität Witten/Herdecke - Fraunhofer Inst., DEGAM, AWMF-Arbeitsgruppe

Entwicklung evidenzbasierter S3-Leitlinien für die hausärztliche Versorgung Revision und Neuauflage der DEGAM-Leitlinie „Brennen beim Wasserlassen“ und Entwicklung einer fachübergreifenden AWMF-S3-Leitlinie zum Thema Harnwegsinfekte

■ Projektleitung: Schmiemann, Guido (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Vollmar, HC Universität Witten/Herdecke - Fraunhofer Inst., DEGAM, AWMF-Arbeitsgruppe

Ciprofloxacin versus Ibuprofen in der Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfekte - eine Doppelblindstudie, randomisiert-kontrollierte Arzneimittelstudie in hausärztlichen Praxen

■ Projektleitung: Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr. med.), Bleidorn, Jutta (Dr. med.); Kooperationspartner: Abtlg. Allgemeinmedizin, Universität Göttingen; Förderung: BMBF

Barrieren bei der Implementierung von Leitlinien zur Behandlung des Asthma bronchiale in der hausärztlichen Praxis - Sicht des Hausarztes und Patientenperspektive

■ Projektleitung: Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr. med.), Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Förderung: Deutsche Atemwegsliga e.V.

PRISCUS-Teilprojekt 5: „Das hausärztliche Assessment für ältere Menschen: Gesundheitsprioritäten der Patienten, Versorgungsbedarf aus ärztlicher Sicht und resultierende Interventionen“ als Teilvorhaben des universitätsübergreifenden Forschungsverbundes „PRISCUS“ Gesundheit im Alter

■ Projektleitung: Theile, Gudrun (Dr. med., MPH), Junius-Walker, Ulrike (Dr. med.); Kooperationspartner: Priscus-Verbund: Trampisch, HJ (Prof. Dr.), Biometrie Ruhr Universität Bochum; Pientka, Ludgar (Prof. Dr.) Geriatrie Ruhr Universität Bochum; Thürmann, Petra (Prof. Dr.) Klinische Pharmakologie Universität Witten Herdecke, Platen, Petra (Prof. Dr.) Sportmedizin Ruhr Universität Bochum; Berger, Klaus (Prof. Dr.) Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin Universität Münster; Greiner, Wolfgang (Prof. Dr.) Public Health, Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement Universität Bielefeld; Förderung: BMBF

Ältere gezielt erreichen - Effektivität und Kosteneffektivität von Zugangswegen am Beispiel des präventiven Hausbesuchs

■ Projektleitung: Theile, Gudrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Walter, Ulla (Prof. Dr. med.) Stiftungslehrstuhl für Prävention und Rehabilitation der MHH, Perschke-Hartmann, Christiane (Dr. med.) AOK Niedersachsen, Institut für Gesundheitsconsulting; Förderung: BMBF

PräfCheck: Proaktive partizipative Behandlungsplanung mit chronisch kranken älteren Patienten

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (Dr. med.); Kooperationspartner: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.), Institut f. Sozialmedizin, Gesundheitssystem, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: BMBF

Versorgungsforschung auf Basis hausärztlicher Routinedaten: Hausärztliche Versorgungsdaten älterer Patienten im Vergleich zu Jüngeren

■ Projektleitung: Hauswaldt, Johannes (Dr. med., MPH), Junius-Walker, Ulrike (Dr. med.), Kersting Markus (Dipl.-Kfm.)

Altersschwindel in der hausärztlichen Versorgung: Behandlungsbedarf, Behandlungsrealität und Bedeutsamkeit des kardiovaskulären Risikos

■ Projektleitung: Kruschinski, Carsten (Dr. med.); Förderung: BMBF

Konzepte und Einstellungen von Hausärzten zu Schwindel - eine qualitative Untersuchung

■ Projektleitung: Kruschinski, Carsten (Dr. med.)

Validierung eines Fragebogens zur Erfassung von Patientenprioritäten bei Schwindel

■ Projektleitung: Kruschinski, Carsten (Dr. med.)

Hausärztliche Intuition und Entscheidungsfindung: Gut Feelings in General Practice in Europe. Ein internationales Kooperationsprojekt der European General Practice Research Network, EGPRN

■ Projektleitung: Hauswaldt, Johannes (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Stolper, Erik (MD,GP) Department General Practice, Maastricht University, Van Royen, Paul (MD, PhD) Professor of clinical research. Department of General Practice, University of Antwerp, Belgium; Förderung: European General Practice Research Network (EGPRN)

Erhebung hausärztlicher Routinedaten über die BDT-Schnittstelle der Praxisverwaltungssysteme. Evaluierung, Analyse und statische Aufbereitung der Daten für wissenschaftliche Fragestellungen

■ Projektleitung: Kerstin, Markus (Dipl. Kfm.); Kooperationspartner: Abtl. Allgemeinmedizin, Universität Göttingen

Sekundäre Analyse hausärztlicher Betreuungs- und Versorgungsdaten über die Behandlungsdaten (BDT)-Schnittstelle - Influenza-Impfungen durch niedersächsische Hausärzte 1995/1996, 2002/2003 und 2005/2006 - Hausbesuche bei älteren und alten Patienten - Schwindel als Behandlungsanlass - Identifizierung chronisch Kranker entsprechend der G-BA-Definition - Inanspruchnahme der Gesundheitsuntersuchung (Check 35) 1996 bis 2006 - Jahreskontaktzahlen älterer und alter Patienten und deren Prädiktoren-Polypharmakotherapie

■ Projektleitung: Hauswaldt, Johannes (Dr. med., MPH), Junius-Walker, Ulrike (Dr. med.), Kruschinski, Carsten (Dr. med.), Mand, Peter (Dr. med., MPH)

Lehrforschung: Lernziele aus Sicht der Studierenden im Wahlfach Allgemeinmedizin im Praktischen Jahr

■ Projektleitung: Kruschinski, Carsten (Dr. med.)

Lehrforschung: Haltungen und Einstellungen zur Allgemeinmedizin - Vergleich von Studierenden eines Regel- und eines Modellstudienganges vor und nach Absolvierung des Blockpraktikums Allgemeinmedizin

■ Projektleitung: Kruschinski, Carsten (Dr. med.)

Versorgungsforschung auf Basis hausärztlicher Routinedaten. Polypharmakotherapie und potentiell unangemessene Medikation bei älteren Patienten in der Allgemeinmedizin (BDT-Daten)

■ Projektleitung: Mand, K.-Peter (Dr. med., MPH)

Welche Auffassung haben deutsche Hausärzte über klinische Indikatoren des Britischen Quality and Outcomes Framework (QOF).

■ Projektleitung: Mand, K.-Peter (Dr. med., MPH), Heim, Susanne

Lehrforschung: Aus- und Weiterbildung in der Allgemeinmedizin, Motivation von Lehrärzten, Erwartungen von Weiterbildungsassistenten

■ Projektleitung: Mand, Peter (Dr. med., MPH), Dörr, Christa (Dr. med.), Kruschinski, Carsten (Dr. med.)

Entwicklung des European Research Agenda for General Practice and Primary Care - ein internationales Kooperationsprojekt des European General Practice Research Network, EGPRN

■ Projektleitung: Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: WONCA Europe (int. Fachgesellschaft der Allgemeinärzte)

Manpower: Motivation und Anreize für eine Tätigkeit als praktizierender Hausarzt, unter besonderer Berücksichtigung von Gender-Aspekten

■ Projektleitung: Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr. med.), Lingner, Heidrun (Dr. med.); Kooperationspartner: Peremans, Lieve (Prof. Dr. med.) Antwerpen, Le Reste, Jean-Yves (Prof. Dr. med.) Brest, Winants, Yvonne (Dr. med.) Nijmegen; Förderung: EGPRN

Hannover-Pro II Antibiotikaverordnung bei Patienten mit Atemwegsinfektionen in hausärztlichen Praxen unter Berücksichtigung des Procalcitonins als zusätzlicher Parameter

■ Projektleitung: Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Burkhardt, Olaf (PD Dr. med.), Welte, Tobias (Prof. Dr. med.) Pneumologie der MHH; Förderung: Industrie

Originalpublikationen

- Fischer T, Fischer S, Himmel W, Kochen MM, Hummers-Pradier E. Family Practitioners' Diagnostic Decision-Making Processes Regarding Patients with Respiratory Tract Infections: An Observational Study. *Med.Decis.Making* 2008;28(6):810-818
- Gebhardt K, Schmiemann G. Harnwegsinfekte in der Allgemeinmedizin. *ZFA (Stuttgart)* 2008;84(4):165-178
- Hummers-Pradier E. Posterpreise auf dem DEGAM-kongress 2008 in Berlin. *ZFA (Stuttgart)* 2008;84(11):507-508
- Hummers-Pradier E. Ein Jammer. *ZFA (Stuttgart)* 2008;84(4):141
- Hummers-Pradier E. Bericht der Sektion - DEGAM Sektion Forschung - Treffen von Vertretern der allgemeinmedizinischen Institute, Abteilungen und Lehrbereiche mit einem Vertreter der DFG. *ZFA (Stuttgart)* 2008;84(9):369-370
- Hummers-Pradier E. Von Daten und Datensicherheit. *ZFA (Stuttgart)* 2008;84(11):465-466
- Hummers-Pradier E, Altiner A. Bericht der Sektion - DEGAM Sektion Forschung - Internationaler Forschungskurs. *ZFA (Stuttgart)* 2008;84(9):368-369
- Hummers-Pradier E, Scheidt-Nave C, Martin H, Heinemann S, Kochen MM, Himmel W. Simply no time? Barriers to GPs' participation in primary health care research. *Fam.Pract.* 2008;25(2):105-112
- Kruschinski C, Blauth E, Peters-Klimm F. Allgemeinmedizinische Aus- und Weiterbildung: Was können und sollten wir vom Ausland lernen? Bericht über das Vasco da Gama Movement (VdGM) - Eine Interessengemeinschaft junger Allgemeinärzte in Europa. *ZFA (Stuttgart)* 2008;84(6):243-245
- Kruschinski C, Hummers-Pradier E. Diagnosing dizziness in the emergency and primary care settings. *Mayo Clin.Proc.* 2008;83(11):1297-1298
- Kruschinski C, Kersting M, Breull Alf, Kochen MM, Koschack J, Hummers-Pradier E. Diagnosehäufigkeiten und Verordnungen bei Schwindel im Patientenkollektiv einer hausärztlichen Routinedatenbank. *Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh.wesen* 2008;102(5):313-319
- Kruschinski C, Skripuletz T, Bedoui S, Raber K, Straub RH, Hoffmann T, Grote K, Jacobs R, Stephan M, Pabst R, von Hörsten S. Postnatal life events affect the severity of asthmatic airway inflammation in the adult rat. *J.Immunol.* 2008;180(6):3919-3925
- Schmiemann G, Klement A. „Empowerment“ für Hausärzte - Bericht vom 5. Professionalisierungskurs der DEGAM. *ZFA (Stuttgart)* 2008;84(04):148
- Theile G. Alles sexy, oder was? - Frühlingstreffen des EGPRN in Antalya 2008. *ZFA (Stuttgart)* 2008;84(10):457-459
- Theile G, Hummers-Pradier E, Junius-Walker U. Studie zu präventiven Hausbesuchen. *Prävention und Gesundheitsförderung* 2008;3(4):281-288
- Vollmar HC, Mand P, Wilm S, Butzlaff ME. DEGAM Leitlinie Demenz: Teil 2: Versorgung und Therapie. *ZFA (Stuttgart)* 2008;84(9):404-417
- Vollmar HC, Mand P, Wilm S, Butzlaff ME. DEGAM Leitlinie Demenz: Teil 1: Diagnostik. *ZFA (Stuttgart)* 2008;84(7):297-311

Buchbeiträge, Monografien

- Dörr C, Hauswaldt J. 6 Kerntemen im Seminar Allgemeinmedizin MHH : Gemeinsamkeiten und Lehrziele.-Hannover:MHH, Institut für Allgemeinmedizin, 2008.
- Hummers-Pradier E. Nutzen hausärztlicher Routinedaten zur Abbildung der Versorgungsqualität:

Stand in Deutschland (RKI-Symposium vom 12. Dezember 2006). In: Kurth BM. [Hrsg.]: Monitoring der gesundheitlichen Versorgung in Deutschland: Konzepte, Anforderungen, Datenquellen.-1. Aufl.- Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2008.-S.171-179- (Report Versorgungsforschung)

Vollmar HC, Mand P, Butzlaff ME, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Demenz: Leitlinie Langfassung. In: [Hrsg.]: DEGAM-Leitlinie; 12.-Stand: 2008-Düsseldorf: Omikron Publ., 2008.-S.123 S.

Abstracts

2008 wurden 17 Abstracts publiziert.

Promotionen

Kappenberg, Tobias (Dr. med.): Notärztliche Versorgungsqualität bei Patienten mit akutem Schlaganfall in einem städtischen Großraum“.

Master

Hauswaldt, Johannes (Dr. med.): Influenza-Impfungen durch niedersächsische Hausärzte 1995/1996, 2002/2003 und 2005/2006.

Wissenschaftspreise

Gágyor, Ildikó (dr. med.), Bleidorn, Jutta (Dr. med.), Kochen, MM (Prof. Dr. med.), Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr. med.): Randomised controlled trial of ciprofloxacin versus ibuprofen in the treatment of uncomplicated urinary tract infection - a feasibility study in German general practice.

Gágyor, Ildikó (Dr. med.), Bleidorn, Jutta (Dr. med.), Kochen, MM (Prof. Dr. med.), Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr. med.): Eignen sich Hausarztpraxen für die Durchführung randomisiert-kontrollierter Arzneimittelstudien? Ein Erfahrungsbericht.

Stipendien

Kruschinski, Carsten (Dr. med.): Teilnehmer des MME (Master of Medical Education)-Studienganges, Jg. 2008-2010, gefördert vom Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft, der Heinz Nixdorf Stiftung und der MHH.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr.): Gutachter im DFG-BMBF-Programm Clinical Trials; Expertenkommission Versorgungsforschung (BMBF/DFG); Sprecher der Sektion Forschung im Präsidium der DEGAM; Vizepräsident des European General Practice Research Network EGPRN; Vorsitzender des Research Strategy Committee des EGPRN; Mitglied im Präsidium der WONCA Europe; Mitherausgeber der Zeitschrift für Allgemeinmedizin (ZFA); Mitglied Editorial Board von „Exercer“; Gastprofessur an der Université de Bretagne Occidentale, Brest, Frankreich (Département de Médecine Générale, chargée de recherche); Reviewtätigkeit für folgende Zeitschriften: British Medical Journal (BMJ), European Journal of General Practice (EJGP), Family Practice, Med Sci Monitor.

Dörr, Christa (Dr. med.): Niedersächsische Delegierte des Deutschen Ärztetages; Mitglied der Vertreterversammlung der KVN; Mitglied der Kammerversammlung der ÄKN; Berufsverbandsvorsitzender des Hausärzteverbandes Bezirk Hannover.

Junius-Walker, Ulrike (Dr. med.): Stell. Vorsitzender des PRISCUS-Verbundes; Reviewtätigkeit für die Zeitschrift Family practice.

Mand, Peter (Dr. med., MPH): Mitglied der Ständigen Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM), AWMF-LL-Gruppe.

Schmiemann, Guido (Dr. med., MPH): Reviewtätigkeit 2008 Zeitschrift für Allgemeinmedizin, Drugs & Aging; Mitglied der Ständigen Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM), AWMF-LL-Gruppe; Delegierter der DEGAM für die S3 Leitlinie Harnwegsinfekte der AWMF.

Theile, Gudrun (Dr. med., MPH): Reviewtätigkeit für die Zeitschrift International Journal of Integrated Care
Theile, Gudrun (Dr. med., MPH): Reviewtätigkeit für die Zeitschrift für Allgemeinmedizin.

Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung

■ **Direktor: Prof. Dr. Friedrich W. Schwartz**

Tel.: 0511 / 532-4425 • E-Mail: schwartz.fw@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/epi.html

Forschungsprofil

Das Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung im Zentrum für Öffentliche Gesundheitspflege beschäftigt sich aus bevölkerungsmedizinischer bzw. Public Health-Perspektive mit der Gesundheit der Gesamtbevölkerung oder ausgewählter Bevölkerungsgruppen, des Managements von Institutionen und Gesundheitssystemen (auch im internationalen Vergleich), der Qualität der gesundheitlichen Versorgung auf der Struktur-, Prozess- und Ergebnisebene einschließlich Fragen der Prävention und Rehabilitation, der Bewertung von Technologien, mit gesundheitsökonomischen Fragen und schließlich mit der Perspektive der Bürger, Versicherten und Patienten in den Strukturen und Einrichtungen des Gesundheitswesens.

Das von der Abteilung seit 1989 inaugurierte Public Health-Konzept führte zur Einrichtung eines 10-jährigen Förderschwerpunktes des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (von 1992 - 2001). Es führte ferner zur Entwicklung eines seit 1990 bestehenden eigenständigen Ergänzungsstudiengangs „Bevölkerungsmedizin und Gesundheitswesen (Public Health)“ am Zentrum für Öffentliche Gesundheitspflege (mit bis heute mehr als 200 ausgebildeten Absolventinnen und Absolventen) und ebenso zur Entwicklung eines englischsprachigen internationalen Studienangebots im Bereich von Health Management.

Seit 2004 ist der Stiftungslehrstuhl Prävention und Rehabilitation in der System- und Versorgungsforschung (Prof. Dr. Ulla Walter) am Institut angesiedelt.

Im Oktober 2006 wurde das Projekt „Patientenuniversität“ gegründet. Die Patientenuniversität ist eine unabhängige Bildungseinrichtung und hat das übergreifende Ziel der Gesundheitsbildung und des Empowerments. Damit ist der Anspruch verbunden, das Recht der Bürgerinnen und Bürger auf gesundheitliches Lernen zu stärken, die Rechte der Patientinnen und Patienten zu unterstützen und die Gesundheitssystemkompetenz von Patientenorganisationen und ihren Vertretern zu fördern. Weitere Ziele der Bildungsveranstaltungen für Bürger und Patienten sind Wissen der Medizin verständlich zu vermitteln, über neueste Forschungsergebnisse zu informieren und über körperliche und seelische Abläufe im menschlichen Körper aufzuklären.

Forschungsprojekte

Economic evaluation of RhD NIPD technology in Germany, the UK and the Netherlands: cross - comparison study

Background

Prenatal care of Rhesus - D (RhD) negative pregnant women (15% - 17% of pregnancies in Caucasian population) has improved over the last four decades. Post - delivery prophylaxis was first introduced in the late 1960s. In the mid - 1970s, the policy was extended to include antenatal anti - D prophylaxis (AADP) following abortion or spontaneous miscarriage. Since the mid - 1990s, routine antenatal anti - D prophylaxis (RAADP) has been introduced in a number of countries as an extension to antenatal prophylaxis for high risk events reducing sensitisation recurrence rate to ~ 0.25 - 0.35%) [1, 2].

Cell free fetal DNA discovered by D. Y. Lo in 1997 led to the emergence of the first non - invasive prenatal diagnosis (NIPD) technologies [3]. NIPD test for determining fetal rhesus type has been in clinical trials for over a decade [4,5,6,7,8]. The test's technical performance in the latest publications is reported as highly accurate with sensitivity rate of 99.4 - 99.7% [9, 10,11]. The use of RhD NIPD has been introduced for sensitised pregnancies in clinical practice in a number of European countries, and some authors have suggested replacement of RAADP with NIPD targeted prophylaxis for mass population use [9,10,12]. However, unlike with previous developments in management of RhD negative pregnancies, the immediate advantages of NIPD from the clinical and economic perspective are unclear.

Research questions:

1. Is there added clinical advantage from the introduction of RhD NIPD in comparison to the current system?
2. Is there evidence of anti - D IgG shortage and how economically straining is the current RAADP system?
3. Is organisational change required for RhD NIPD introduction?
4. Is universal recommendation for RhD NIPD introduction possible for EU prenatal health systems?

Methods

We compared the current system with three future NIPD - based systems for management of RhD negative pregnancies. Population data were drawn from national databases and medical registries. Data on anti - D IgG prophylaxis and RhD NIPD development and diagnostic performance were collected from existing and recently completed studies [1,7,13,14] and comprehensive literature review [15].

For economic evaluation we used bottom up costing approach. Testing cost was based on microeconomic data collected from regional (Germany) or national (UK, the Netherlands) laboratories. Test cost components included blood sample collection, consumables, sample transport, equipment, labour, retests, result reporting and overheads. Cost data on equipment and consumables as observed in smaller studies were adjusted for predicted national numbers (economies of scale).

Three scenarios for RhD NIPD technology implementation were examined in illustration 1: 1) RhD NIPD

results in 38 - 40% reduction in routine antenatal anti - D prophylaxis (RAADP); 2) RhD NIPD replaces 38 - 40% of RAADP and cord blood serology for RhD positive babies identified by NIPD test. 3) RhD NIPD replaces 38 - 40% of RAADP and eliminates cord blood serology.

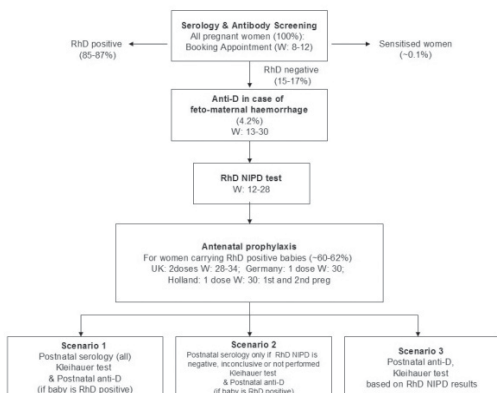


Illustration 1: Future Management of RhD negative pregnancies with RhD NIPD test

	Germany	UK
Current System	8,061,616	4,878,881
Scenario 1	7,809,094 (-252,521)	4,647,731 (-231,150)
Scenario 2	7,185,258 (-876,357)	4,203,475 (-675,406)
Scenario 3	6,568,315 (-1,493,300)	3,931,189 (-947,691)

Table 1: Programme Cost (€) per year*

The cost estimation of RHD NIPD test ranges between 26.81€ per RhD negative woman in Germany and 19.18€ in the UK. The cost comparison reveals a slight cost advantage for the UK. Cost differences can be attributed to different prices for consumables and higher personnel cost in Germany.

Table 1 presents the programme cost per year based on 1) the reported cost of RhD NIPD test, 2) cost of the antenatal anti - D IgG+ administration cost (65.82€ in Germany / 33.83€ in the UK), 3) cost of postnatal serology (5.55€ in Germany / 7.85€ in the UK) and 4) physician’s time spent after delivery to manage RhD negative pregnancy (5 min in Germany / 10 min in the UK).

The absolute programme costs are higher in Germany due to the higher case numbers. All three scenarios obtain absolute cost savings compared to the current system. Table 2 presents the break even costs of the RhD NIPD test for each scenario. In order to be cost saving, the new technology cannot cost more than the amount indicated in the table below.

*The results of the Netherlands are in preparation and are handed in later.

Discussion

The cross - comparison determines cost savings for a changed prophylaxis regime in clinical practice. The cost savings are 2.1€ - 12.4€ per RhD negative pregnant woman in Germany and ranges between 2.0€ and 8.3€ in the UK. Cost of blood sampling, consumables, equipment and retests are similar across the systems, however, the cost of labour and transportation vary. These differences explain the variation of the unit cost per test in both countries. A further reduction of costs of RhD NIPD can be anticipated by utilising economies of scale as rationalised workflows or higher throughputs in centralised diagnostic centres. Cost of anti - D prophylaxis is of essential importance as it directly impacts the cost of RhD NIPD implementation because the latter serves as a partial replacement of the current anti - D IgG - based system. In Germany and in the UK the cost of anti - D IgG remained

	Germany	UK
Scenario 1	28.91	21.71
Scenario 2	34.34	26.58
Scenario 3	39.71	29.56

Table 2: Break - even test costs (€)*

relatively stable over the past few years. If the price of anti - D IgG increases in future, the new RhD NIPD technology will become a more economically attractive replacement of RAADP system. The new RhD NIPD test has some important benefits: 1) reduction in the use of blood product (fewer donors required) 2) faster and more efficient management of RhD negative women during pregnancy and after birth 3) detection of weak D in fetuses (advantage as compared to serology) 4) decrease in antibody quantification tests if test is done early enough. Scenario 3, while the most cost saving option, should only be introduced into clinical practice where there is sufficient evidence that RhD NIPD test has equal to or higher sensitivity of the currently used serology test.

References

1. NICE 2008. Pregnancy (rhesus negative women) - routine anti - D (review). Available online [<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=12047#summary>] Accessed on Sept 5, 2008.
2. MacKenzie IZ, Findlay J, Thompson K, Roseman F. Compliance with routine antenatal rhesus D prophylaxis and the impact of sensitisations: observations over 14 years. BJOG. 2006; 839 - 843.
3. Lo YM, Tein MSC, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PMK, Wainscoat JS, Johnson PJ, Chang AMZ, Hjelm NM: Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. Am J Hum Genet 1998; 62: 768 – 775.
4. Hromadnikova I, Vechetova L, Vesela K, Benesova B, Doucha J, Kulovany E, Vlk R. Non-invasive fetal RHD exon 7 and exon 10 genotyping

using real - time PCR testing of fetal DNA in maternal plasma. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20(4): 275 - 280. 5. Finning KM, Martin PG, Soothill PW, Avent ND. Prediction of fetal D status from maternal plasma: introduction of a new noninvasive fetal RHD genotyping service. *Transfusion* 2002; 42: 1079 - 1085. 6. Rouillac-Le Sciellour C, Puillandre P, Gillot R, Baulard C, Metral S, Le Van Kim C, Cartron JP, Colin Y, Brossard Y. Large-scale pre-diagnosis study of fetal RHD genotyping by PCR on plasma DNA from RhD - negative pregnant women. *Mol Diagn.* 2004; 8(1): 23 - 31. 7. Van der Schoot E, Bleker O, Bonsel, G. Christiaens G, Kanhai H 2005 ZonMw. Final Report Health Care Efficiency Research Programme on <http://www.zonmw.nl>. 8. Geifman-Holtzman O, Grotegut C, Gaughan J. Diagnostic accuracy of noninvasive fetal Rh genotyping from maternal blood - A meta - analysis. *Am J. of Obst Gyn.* 2006; 195: 1163 - 73. 9. Van der Schoot E, Hahn S, Chitty L. Non - invasive prenatal diagnosis and determination of fetal Rh status. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2008; 13: 63 - 68. 10. Finning K, Martin P, Summers J, Massey E, Poole E, Daniels G. Effect of high throughput RHD typing of fetal DNA in maternal plasma on use of anti - RhD immunoglobulin in RhD negative pregnant women: prospective feasibility study. *BMJ* Published online 3 Apr 2008. 11. Minon J-M, Gerard C, Senterre J-M, Schaaps J-P, Foidart J-M. Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four - year experience in Belgium. *Transfusion.* 2008; 48: 373 - 381. 12. Müller SP, Bartels I, Stein W, Emons G, Gutensohn K, Köhler M, Legler TJ. The determination of the fetal D status from maternal plasma for decision making on Rh prophylaxis is feasible. *Transfusion* 2008; Aug 7 13. Freeman K, Osipenko L, Szczepura A, Clay D, Hyde J. A Review of Evidence on Non - invasive Prenatal Diagnosis (NIPD): Tests for Fetal RHD Genotype Initial Report on NIPD Evidence Base. SAFE Network of Excellence. 2006. Available at www.safenoe.org ISBN 0-9535430-6-4. 14. Osipenko L, Szczepura A, Freeman K, Clay D. Non-Invasive Prenatal Diagnosis (NIPD): Fetal RHD Genotype: SAFE Early - HTA Report. SAFE Network of Excellence. 2007. Available at www.safenoe.org. ISBN 0-9535430-8-0.

■ Projektleitung: Christian Krauth (PD Dr.); Kooperationspartner: Ala Szczepura (Prof.), University of Warwick; Gouke Bonsel (Prof.), University of Rotterdam; Tobias J. Legler (Prof.), Georg-August-University Göttingen; Förderung: European Union

Weitere Forschungsprojekte

Bedeutung einer eindeutigen Diagnose für die Qualität der Pharmakotherapie bei Patienten mit obstruktiven Atemwegsbeschwerden

■ Projektleitung: Schwartz, Friedrich Wilhelm (Prof. Dr.); Krauth, Christian (PD Dr.); Kooperationspartner: Abt. Allgemeinmedizin, Georg-August-Universität Göttingen; Förderung: BMBF

44. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention „DGSMP“

■ Projektleitung: Schwartz, Friedrich Wilhelm (Prof. Dr.); Walter, Ulla (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Medizinischer Dienst der Krankenkassen Niedersachsens, Hannover; Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover, Hannover; Förderung: DRV, MDK

Projekt „Kindergesundheit“ mit dem Buchprojekt zum Thema und der Bewertung von Maßnahmen der GEK zum Thema Kindergesundheit

■ Projektleitung: Schwartz, Friedrich Wilhelm (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schwäbisch Gmünder Ersatzkasse, Schwäbisch Gmünd; Förderung: GEK

Durchführung eines Fach- und Laienkongresses zum Thema „Volkskrankheiten Asthma und COPD“

■ Projektleitung: Schwartz, Friedrich Wilhelm (Prof. Dr.); Förderung: GEK

Patientenuniversität

■ Projektleitung: Schwartz, Friedrich Wilhelm (Prof. Dr.); Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.); Förderung: Eigenmittel

Erarbeitung einer Konzeption zur Verbesserung der Inanspruchnahme von Früherkennungsuntersuchungen nach § 25 SGB V

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr.); Kooperationspartner: ISEG; Förderung: BZgA

Wissenschaftliche Fundierung von Handlungsempfehlungen zur Kinder- und Jugendgesundheit

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr.); Förderung: BZgA

Analyse der Praxismodelle im EU - Projekt „Closing the GAP“

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr.); Förderung: BZgA

Effektivität und Kosteneffektivität des Zugangsweges über muttersprachliche Präventionsberater zur Optimierung des Gesundheitsverhaltens von Migranten am Beispiel Suchtprävention

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr.); Krauth, Christian (PD Dr.); Machleidt, Wielant (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ethno-Medizinisches Zentrum Hannover e.V.; Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie, MHH; Förderung: BMBF

Effektivität- und Kosteneffektivität des täglichen Schulsports in der Grundschule - das Projekt „Fit für Pisa“

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr.); Röbl, Markus (Dr.); Krauth, Christian (PD Dr.); Kooperationspartner: Georg-August-Universität Göttingen, Kinderklinik; ASC Göttingen von 1846 e.V.; Förderung: BMBF

Ältere gezielt erreichen - Effektivität und Kosteneffektivität von Zugangswegen am Beispiel des präventiven Hausbesuches

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr.); Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr.); Krauth, Christian (PD Dr.); Kooperationspartner: Abt. Allgemeinmedizin, MHH; AOK Niedersachsen, Hannover; Förderung: BMBF

Entwicklung, Evaluation und Transfer von Unterrichtsmodulen für den Querschnittsbereich „Prävention und Gesundheitsförderung“

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr.); Förderung: Stiftungsverband für die Deutsche Wissenschaft

„Patientengerechte Gesundheitsversorgung der Zukunft - welche Anforderungen stellen die Ältesten in der Gesellschaft?“

■ Projektleitung: Schneider, Nils (PD Dr.); Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.); Buser, Kurt (Dr.); Walter, Ulla (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Vorab der Volkswagen - Stiftung

Geriatrische Palliativmedizin - Verständnis, Potenziale und Barrieren aus der Perspektive der unterschiedlichen Fachdisziplinen

■ Projektleitung: Schneider, Nils (PD Dr.); Förderung: MHH

Public Health - Ziele für die palliative Versorgung im deutschen Gesundheitswesen

■ Projektleitung: Schneider, Nils (PD Dr.); Förderung: DFG

Rahmenvertrag Nutzertesting

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.); Förderung: IQWiG

Durchführung von Gruppendiskussionen mit Bürgern und Patienten zur Bewertung der Qualitätsberichte Rehabilitation

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.); Förderung: Klinikgruppe Enzensberg

Entwicklung eines Erhebungsinstrumentes zur Erfassung der Zufriedenheit von Patienten in kinderärztlichen Praxen

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.); Förderung: Berufsverband der Kinderärzte

PräfCheck: Proaktive Behandlungsplanung mit chronisch kranken älteren Patienten

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

Evaluation eines Schulungsprogrammes für Patienten mit Endiometrose

■ Projektleitung: Brandes, Iris (Dr.) Krauth, Christian (PD Dr.); Förderung: BMBF

Verbundprojekt: Kompetenznetz I Hepatitis TP5.1

■ Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr.); Kooperationspartner: Kompetenznetz Hepatitis, Abt. Gastroenterologie, MHH; Förderung: BMBF

Evaluation der Ergebnisqualität des Heilverfahrens der gesetzlichen Unfallversicherung

■ Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr.); Förderung: GUV

Train the Trainer Seminare für das kognitiv-verhaltenstherapeutische Interventionsprogramm

■ Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr.); Kooperationspartner: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie; Förderung: UKE Hamburg

Evaluation der modellhaften Einführung von Patientenschulungsprogrammen für die rheumatologische und pneumologische Rehabilitation

■ Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr.); Kooperationspartner: LVA Oldenburg-Bremen, LVA Braunschweig, LVA Hannover; Förderung: LVA

Economic evaluation of RhD non-invasive prenatal diagnostic technologies

■ Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr.); Kooperationspartner: University of Warwick, University of Rotterdam, Georg-August-Universität Göttingen; Förderung: Europäische Union

A Stepwise Psychotherapy Intervention for Reducing Risk in Coronary Artery Disease - a randomized controlled trial

■ Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr.); Kooperationspartner: Georg-August-Universität Göttingen, Universität Köln; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Kosteneffektivität des PHTS - Telemonitorings bei Herzinsuffizienz-Patienten der IKK Nds.

■ Projektleitung: Amelung, Volker (Prof. Dr.) Krauth, Christian (PD Dr.); Förderung: PHTS GmbH

Projekt zur Umsetzung eines regionalen Netzwerkes (Palliativ-Stützpunkt) an einem Modellstandort Brandenburg

■ Projektleitung: Amelung, Volker (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Landesarbeitsgemeinschaft Onkologische Versorgung e.V., Potsdam; Förderung: LAGO

HTA - Report „Medizinische und ökonomische Beurteilung der Spezifischen Immuntherapie (SIT) zur Behandlung allergischer Erkrankungen“

■ Projektleitung: Schönermark, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: DIMDI

HTA - Report „Risikoscores: Vergleich der Methoden zur Risikoprädikation bei kardiovaskulären Erkrankungen und Evidenz für die Übertragbarkeit auf andere Populationen“

■ Projektleitung: Schönermark, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: DIMDI

HTA - Report zum Thema „Vor- und Nachteile von Endoprotheseregistern“

■ Projektleitung: Schönermark, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: DIMDI

HTA - Bericht zum Thema „Intravaskuläre Brachytherapie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit“

■ Projektleitung: Schönermark, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: DIMDI

HTA - Report zum Thema „Innovationsbewertungsmethoden“

■ Projektleitung: Schönermark, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: DIMDI

HTA - Report zum Thema „Stent vs. CABG“

■ Projektleitung: Schönermark, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: DIMDI

HTA - Bericht zum Thema „Welche Nutzen und Risiken haben hormonale Antikonzeptiva bei Frauen“

■ Projektleitung: Schönermark, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: DIMDI

Planung, Durchführung und wissenschaftliche Evaluation einer Aufklärungskampagne zum Shaken Baby Syndrom

■ Projektleitung: Beteiligte: Bartels, Dorothee (PD Dr.), Brinkhaus, Maria-Jantje Debertin, Anette Solveig (PD Dr.) Dammann, Christiane (Dr.); Kooperationspartner: Walter, Ulla (Prof. Dr.), Kramer, Silke; Förderung: Sponsoren aus Stiftungen und Industrie

Asthma bronchiale bei Schulanfängern

■ Projektleitung: Bartels, Dorothee (PD Dr.), Dreier, Maren (Dr.); Kooperationspartner: Abt. Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie der MHH; Förderung: Glaxo

Originalpublikationen

Amelung V. Neue Versorgungsformen und Selbstverwaltungsstrukturen - Entwicklungstrends des Deutschen Gesundheitswesens. Der gelbe Dienst 2008;15-16:42-43

Amelung V, Berchtold P. Neue Schlüsselqualifikationen und Berufsfelder in Managed Care. Care management 2008;1(2):1-4

Amelung V, Janus K. Health Care vor der Wahl. G + G 2008;(1)22-29

Amelung V, Lewin E, Wigge P, Diehl M, Zippan N. Frische Ideen aus dem Heiligen Land. G + G;11(12):27-32

Amelung Volker, Reuschel Peter, Zahn Thomas. Ist ehealth in fünf Jahren noch ein Thema? Public Health Forum 2008;16(3):2.e1-2.e3

Bitzer EM, Grobe TG, Dörning H, Schwartz FW. One-year mortality after surgical and non-surgical approaches to coronary revascularisation - results based on administrative data of a German health insurance. GMS Med Inf Biom Epidemiol 2008;4(2):Doc05

Bitzer EM, Lorenz C, Nickel S, Dörning H, Trojan A. Assessing patient-reported outcomes of cholecystectomy in short-stay surgery. Surg.Endosc. 2008;22(12):2712-2719

Bitzer EM, Lorenz C, Nickel S, Dörning H, Trojan A. Patient-reported outcomes in hernia repair. Hernia 2008;12(4):407-414

Bramesfeld A, Grobe T, Schwartz FW. Die Häufigkeit von Depression in Krankenkassendaten

- der ambulanten Versorgung. *neuro aktuell* 2008;22(171):32-39
- Brandes I, Bönisch A, de Vries DK, Ehlebracht-König I, Petermann F, Krauth C. Modellhafte Einführung von Patientenschulungsprogrammen in der Rehabilitation - Vergleich der Ergebnisse der Pneumologie und Rheumatologie unter Berücksichtigung ökonomischer Aspekte. *Phys Med Rehab Kuror* 2008;18:344-348
- Brandes I, Walter U. Bewertung von Präventionsmaßnahmen aus ökonomischer Sicht auf Basis ausgewählter Indikationen. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 2008;13:160-164
- Buser K, Amelung VE, Schneider N. German community pastors' contact with palliative care patients and collaboration with health care professionals. *J.Soc.Work.End Life.Palliat.Care*. 2008;4(2):85-100
- Buser K, Amelung VE, Schneider N. Interviews mit Gemeindepastoren zur Versorgung von Patienten am Lebensende : eine explorative Studie. *Wege zum Menschen* 2008;60(6):503-511
- Cornelius F, Otto W, Amelung V. Markenbildung im Gesundheitswesen. *Ärztepost* 2008;1:5-8
- de Vries U, Brandes I, Krauth C, Petermann F. Patientenschulungsprogramme in der pneumologischen Rehabilitation: Ergebnisse einer Implementationsstudie. *Gesundheitswesen* 2008;70(10):572-581
- Diederichs C, Klotmann K, Schwartz FW. Zur historischen Entwicklung der deutschen Gesundheitsversorgung und ihrer Reformansätze. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2008;51(5):547-551
- Dierks ML. Mehr Kompetenz - Erhöhung der Gesundheitskompetenz von Bürgern ist zentrales Anliegen der Patientenuniversität an der Medizinischen Hochschule Hannover. *Niedersächsisches Ärzteblatt* 2008;81(1):20-22
- Dierks ML, Seidel G. Großes Interesse an Patientenuniversität. *BAGSO-Nachrichten* 2008;1:16-18
- Dördelmann M, Rau G, Bartels D, Linke M, Derichs N, Behrens C, Bohnhorst B. Evaluation of portal venous gas detected by ultrasound examination for diagnosis of NEC. *Arch.Dis.Child.Fetal Neonatal Ed.* 2008;DOI: 10.1136/adc.2007.132019
- Eberhard A, Wenzlaff P, Lack N, Misselwitz B, Kaiser A, Bartels DB. Aufnahmekriterien nach dem G-BA-Beschluss: Definition, Interpretation und erste Schlussfolgerungen. *Z.Geburtshilfe Neonatol.* 2008;212(3):100-108
- Gerken U, Salman R, Krauth C, Machleidt W, Bisson S, Kimil A, Walter U. Von muttersprachlichen Präventionsberatern werden Migranten besser erreicht. *Public Health Forum* 2008;16(59):20. e1-20.e3
- Gorenoi V, Dintsios CM, Schönermark MP, Hagen A. Intravaskuläre Brachytherapie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK). *GMS health technology assessment* 2008;4; Doc.08:1-11
- Gorenoi V, Dintsios CM, Schönermark MP, Hagen A. Medikamente freisetzende Stents im Vergleich zu Bypass-Operationen bei koronarer Herzkrankheit. *GMS health technology assessment* 2008;4; Doc.13:1-10
- Grobe TG, Gerhardus A, A'Walelu O, Meisinger C, Krauth C. Stationäre Behandlung des akuten Myokardinfarktes : ein Vergleich unterschiedlicher Datenquellen. *Gesundheitswesen* 2008;70(8-9): e37-46
- Hagen A, Hessabi HK, Gorenoi V, Schönermark MP. Kosteneffektivitätsbewertung prädiktiver Molekulardiagnostik am Beispiel des hereditären

- Nichtpolyposen Kolorektalkarzinoms (HNPPC). Gesundheitswesen 2008;70(1):18-27
- Janus K, Amelung VE, Baker LC, Gaitanides M, Schwartz FW, Rundall TG. Job satisfaction and motivation among physicians in academic medical centers: insights from a cross-national study. J.Health Polit.Policy Law 2008;33(6):1133-1167
- Kielhorn H, Rittner AM, Rösel N, Schönermark MP. Kundenwert schaffen und Verschwendung vermeiden. Versicherungswirtschaft 2008;63(13):1075-1081
- Krauth C. Gesundheitsökonomische Analyse der Früherkennung. Laryngo-Rhino-Otol 2008;87(S1): S81-S93
- Krauth C, John J, Aidelsburger P, Brüggjenjürgen B, Hansmeier T, Hessel F, Kohlmann T, Mook J, Rothgang H, Schweikert B, Seitz R, Wasem J, AG Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation. Stellungnahme der AG Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation (AG MEG) zu dem Methodenpapier „Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Gesundheitswesen 2008;70(6):e1-16
- Krauth C, John J, Aidelsburger P, Brüggjenjürgen B, Hansmeier T, Hessel F, Kohlmann T, Mook J, Rothgang H, Schweikert B, Seitz R, Wasem J. Stellungnahme der AG Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation (AG MEG) in der Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP) zum 1. Entwurf des IQWiG Methodenpapiers zur Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln. Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement 2008;13:171-173
- Lux R, Walter U. Erste Warnungen vor den Gefahren des Tabakkonsums: Medizinisch-wissenschaftliche Kenntnisse und Vorschläge zur Prävention in der zweiten Hälfte des 19. sowie ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts. Wien Med Wochenschr 2008;158(1-2):49-61
- Prestin M, Schönermark MP. Verschwendung vermeiden. Krankenhaus-Umsch. 2008;77(1):21-24
- Rittner AM, Kielhorn H, Schönermark MP. Kundenverständnis in der Gesetzlichen Krankenversicherung. Prävention und Gesundheitsförderung 2008;3(4):273-280
- Schneider N. Die neue spezialisierte ambulante Palliativversorgung - ein Positionspapier. ZFA (Stuttgart) 2008;84(6):232-235
- Schneider N, Bisson S, Dierks ML. Rahmenbedingungen für die palliative Versorgung in Deutschland und Entwicklung von Public-Health-Zielen : Studiendesign und Methodik. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2008;51(4):467-471
- Schneider N, Lückmann SL. Pharmasponsoring in der ärztlichen Fort- und Weiterbildung. ZFA (Stuttgart) 2008;84(12):516-524
- Schneider N, Walter U. Palliativmedizin bei geriatrischen Patienten : Design und Methodik einer Studie zur Exploration der Sichtweisen unterschiedlicher Gesundheitsprofessionen und Fachdisziplinen. Z.Gerontol.Geriatri. 2008;DOI: 10.1007/s00391-008-0549-4
- Schönermark MP. Wettbewerb statt Staatsmedizin. Euro am Sonntag 2008;08(16):
- Schönermark MP. Hohe Renditen sind möglich. Financial times Deutschland 2008;10:13
- Schönermark MP. Integrierte Versorgungskonzepte - von der Taktik zur Strategie. Impulse 2008;(59)15-16

Schönermark MP, Greif K. Herausforderung Prävention: von der kurativen zur präventiven Medizin - strategische und operative Herausforderungen. HNO 2008;56(4):389-90, 392-6

Walter U, Schneider N, Plaumann M. Empowerment bei Älteren. Gesundheitswesen 2008;70:730-735

Übersichtsarbeiten

Amelung V. Integrierte Versorgung : populationsorientiert ist sie ein wettbewerbles Zukunftsmodell. GPK / Sonderausgabe 2008;49(2):8-11

Amelung V, Janus K. Gesundheit vor der Wahl. Niedersächsisches Ärzteblatt 2008;81(5):60-62

Dierks ML. Der mündige Patient. GPK / Sonderausgabe 2008; Abbott-Forum 2007:18-21

Schneider N. Does a citation rating tell you whether an article is useful? Journal of Health Services Research and Policy 2008;13(1):55

Schneider N. Versorgungsforschung – mehr Transparenz bei Interessenkonflikten. DAE 2008; 105(18):A 943-A 944

Buchbeiträge, Monografien

Amelung V. Managed Care - Model der Zukunft? In:Amelung V. [Hrsg.]:Integrierte Versorgung und Medizinische Versorgungszentren : von der Idee zur Umsetzung Schriftenreihe des Bundesverbandes Managed Care.-2., aktualisierte und erw. Aufl.-Berlin:MWV, Med.-Wiss. Verl.-Ges., 2008.-S.1-34

Amelung V. Neue Versorgungsformen schaffen neue Konkurrenzsituationen. In:Häussler Bertram, Amelung VE, Klein Silvia. [Hrsg.]:Innovationen im Wettbewerb. IGES Institut GmbH in Kooperation mit dem BKK Bundesverband, dem Bundesver-

band Medizintechnologie e.V. und der Techniker Krankenkasse; mit 4 Tabellen.-Stuttgart:Schattauer, 2008.-S.57-63-(Jahrbuch der medizinischen Innovationen; 5)

Amelung V, Buser K, Schneider N. Neue Impulse für die Palliativversorgung durch das GKV-WSG. In:Reiners H. [Hrsg.]: Neue Versorgungskonzepte in der Onkologie: eine Tagung der Landesarbeitsgemeinschaft Onkologische Versorgung Brandenburg e.V. (LAGO).-Münster:Lit-Verl., 2008.-S.1-9-(Medizin und Gesellschaft; 16)

Amelung V, Lägel R. Neue Versorgungsformen - Eine Idee setzt sich durch. In:Amelung V. [Hrsg.]: Integrierte Versorgung und Medizinische Versorgungszentren : von der Idee zur Umsetzung Schriftenreihe des Bundesverbandes Managed Care.-2., aktualisierte und erw. Aufl.-Berlin:MWV, Med.-Wiss. Verl.-Ges., 2008.-S.35-75

Behmann M, Walter U. Kohorten-, Querschnitts- und Interventionsstudien sowie systematische Literaturrecherchen zu Risikofaktoren und zur Prävention von Rückenbeschwerden. In:KKH in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover. [Hrsg.]:Beweglich? : Muskel-Skelett-Erkrankungen; Ursachen, Risikofaktoren und präventive Ansätze.-Heidelberg:Springer, 2008.-S.91-104-(Weißbuch Prävention)

Behmann M, Walter U. Studienlage zu Risikofaktoren und zur Prävention von Osteoporose. In: KKH in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover. [Hrsg.]:Beweglich? : Muskel-Skelett-Erkrankungen; Ursachen, Risikofaktoren und präventive Ansätze.-Heidelberg:Springer, 2008.-S.159-166-(Weißbuch Prävention)

Behmann M, Walter U. Interventionsstudien und systematische Literaturrecherchen zur Prävention von Stürzen. In:KKH in Zusammenarbeit mit der

- Medizinischen Hochschule Hannover. [Hrsg.]: *Beweglich? : Muskel-Skelett-Erkrankungen; Ursachen, Risikofaktoren und präventive Ansätze.*-Heidelberg:Springer, 2008.-S.178-181-(Weißbuch Prävention)
- Bitzer EM, Grobe TG, Neusser S, Dörning H, Schwartz FW. *GEK-Report akut-stationäre Versorgung 2008. Schwerpunktthema: Kinder im Krankenhaus.* In: [Hrsg.]: *GEK-Report akut-stationäre Versorgung; 2008; Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse.* GEK Edition; 63.-Sankt Augustin:Asgard, 2008.-S.217 S.
- Bondar A, Walter U, Krauth C, Salman R, Machleidt W. *Suchtprävention ohne Migrantinnen? Wege zu einem gemeinsamen Handlungsansatz.* In: Borde T, David M. [Hrsg.]: *Frauengesundheit, Migration und Kultur in einer globalisierten Welt.*-Frankfurt am Main:Mabuse-Verl., 2008.-S.97-106
- Dierks ML. *Patientenuniversität-Wege der Erhöhung der Gesundheitskompetenz und Beteiligung.* In: Mozygema Kati. [Hrsg.]: *Nutzerorientierung - ein Fremdwort in der Gesundheitssicherung?-1. Aufl.*-Bern:Huber, 2009.-S.120-138-(Gesundheitswissenschaften; Programmbereich Gesundheit)
- Dierks ML. *Datenquellen und Methoden zur Erfassung der Versorgungsqualität aus Sicht der Nutzer : Behandlungszufriedenheit, Patientenerfahrungen und -bewertungen.* In: Kurth BM. [Hrsg.]: *Monitoring der gesundheitlichen Versorgung in Deutschland : Konzepte, Anforderungen, Datenquellen; mit 24 Tabellen.*-Köln:Dt. Ärzte-Verl., 2008.-S.197-207-(Report Versorgungsforschung)
- Dierks ML. *Public Health in Deutschland und die Integration von Gender Fragen.* In: Rieder A, Lohff B. [Hrsg.]: *Gender Medizin : geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis.-2., überarb. u. erw. Aufl.*-Wien u.a.:Springer Wien, 2008.-S.49-71
- Dörning H, Lorenz C, Walter U. *Analyse der Routinedaten der Kaufmännischen.* In: KKH in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover. [Hrsg.]: *Beweglich? : Muskel-Skelett-Erkrankungen; Ursachen, Risikofaktoren und präventive Ansätze.*-Heidelberg:Springer, 2008.-S.35-60-(Weißbuch Prävention)
- Ewald H, Maier BO, Amelung VE, Schindler T, Schneider N. *Perspektiven der Palliativversorgung.* In: Klauber J, Robra BP, Schellschmidt H. [Hrsg.]: *Krankenhaus-Report 2007: Krankenhausvergütung - Ende der Konvergenzphase?*-Stuttgart: Schattauer, 2008.-S.211-224
- Gorenoi V, Dintsios CM, Schönermark MP, Hagen A. *Intravaskuläre Brachytherapie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK): -1. Aufl.*-Köln:Dimdi, 2008.- 84 S. *Health technology assessment; 75*
- Gorenoi V, Dintsios CM, Schönermark MP, Hagen A. *Medikamente freisetzende Stents im Vergleich zu Bypass-Operationen bei koronarer Herzkrankheit: -1. Aufl.*-Köln:Dimdi, 2008.- 88 S. *Health technology assessment; 72*
- Grobe T, Diederichs C. *Monitoring der gesundheitlichen Versorgung auf der Basis von Routinedaten einer Krankenkasse (GEK).* In: Kurth BM. [Hrsg.]: *Monitoring der gesundheitlichen Versorgung in Deutschland : Konzepte, Anforderungen, Datenquellen; mit 24 Tabellen.*-Köln:Dt. Ärzte-Verl., 2008.-S.21-29-(Report Versorgungsforschung / C. Fuchs. (Reihen-Hrsg.))
- Liersch S, Henze V, Krauth C, Mayr E, Röbl M, Schnitzerling J, Suermann T, Walter U. *Tägliche Bewegung in der Schule: das Praxisprojekt „fit für pisa“.* In: Knoll M. [Hrsg.]: *Sport und Gesundheit in der Lebensspanne : Jahrestagung der dvs-Kommission Gesundheit vom 10. - 11. April 2008*

in Bad Schönborn; [Prof. Dr. Klaus Bös zum 60. Geburtstag]; [12. Jahrestagung der Kommission Gesundheit der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaft in Kooperation mit dem Deutschen Verband für Gesundheitssport und Sporttherapie].-Hamburg:Czwalina, 2008.-S.209-216-(Schriften der Vereinigung für Sportwissenschaft; 174)

Lux R. Medizinische Klassifikationssysteme: Geschichte, Interaktionen und Perspektiven sowie ihre Verwendung in der Orthopädie und Traumatologie. In: Medizin summa cum laude.-Darmstadt: Roter-Fleck-Verl, 2008.-S.128-129-(Edition Wissen schafft Wissen)

Patzelt C. Prävention und Rehabilitation im Alter – Chancen der Vernetzung. In:Weber A. [Hrsg.]: Gesundheit – Arbeit – Rehabilitation. Festschrift für Wolfgang Slesina.-Regensburg:Roderer, 2008.-S.317-325

Plaumann M, Lux R, Walter U. Bedeutung der Ernährung für das Muskel-Skelett-System. In:KKH in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover. [Hrsg.]:Beweglich? : Muskel-Skelett-Erkrankungen; Ursachen, Risikofaktoren und präventive Ansätze.-Heidelberg:Springer, 2008.-S.187-194-(Weißbuch Prävention)

Plaumann M, Walter U. Planung und Umsetzung präventiver Maßnahmen. In:KKH in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover. [Hrsg.]:Beweglich? : Muskel-Skelett-Erkrankungen; Ursachen, Risikofaktoren und präventive Ansätze.-Heidelberg:Springer, 2008.-S.183-187-(Weißbuch Prävention)

Plaumann M, Walter U. Die Bedeutung von Muskel-Skelett-Erkrankungen im internationalen Vergleich und in Deutschland. In:KKH in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover. [Hrsg.]:Beweglich? : Muskel-Skelett-Erkrankun-

gen; Ursachen, Risikofaktoren und präventive Ansätze.-Heidelberg:Springer, 2008.-S.15-33-(Weißbuch Prävention)

Schwartz FW, Grobe TG, Bitzer EM, Dörning H. Gender aspects im Spiegel der Routinedaten einer gesetzlichen Krankenkasse. In:Rieder A, Lohff B. [Hrsg.]:Gender Medizin : geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis.-2., überarb. u. erw. Aufl.-Wien u.a.:Springer Wien, 2008.-S.507-522

Slesina W, Fehr M, Kastirke N, Neupert B, Patzelt C, Weber A. Fragebögen für die Evaluation von Bildungsmaßnahmen zur Teilhabe am Arbeitsleben (nach SGB IX) (FEBTA).-Halle:Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 2008.- 34 S.

Teichler N, Walter U. Anatomische und physiologische Grundlagen sowie präventive Ansätze zu Rückengesundheit. In:KKH in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover. [Hrsg.]: Beweglich? : Muskel-Skelett-Erkrankungen; Ursachen, Risikofaktoren und präventive Ansätze.-Heidelberg:Springer, 2008.-S.61-77-(Weißbuch Prävention)

Teichler N, Walter U. Obere und untere Extremitäten. In:KKH in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover. [Hrsg.]: Beweglich? : Muskel-Skelett-Erkrankungen; Ursachen, Risikofaktoren und präventive Ansätze.-Heidelberg:Springer, 2008.-S.125-142-(Weißbuch Prävention)

Teichler N, Walter U. Ergonomie. In:KKH in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover. [Hrsg.]:Beweglich? : Muskel-Skelett-Erkrankungen; Ursachen, Risikofaktoren und präventive Ansätze.-Heidelberg:Springer, 2008.-S.219-242-(Weißbuch Prävention)

Walter U. Möglichkeiten der Gesundheitsförderung und Prävention im Alter. In: Kuhlmeier A, Schaeffer D. [Hrsg.]: Alter, Gesundheit und Krankheit. - Bern: Huber, 2008. - S. 245-262. - (Handbuch Gesundheitswissenschaften)

Walter U, Bramesfeld A, Plaumann M. Prävention und Gesundheitsförderung. In: Schmid-Ott G, Wiegand-Greife S, Jacobi C, Paar GH, Meermann R, Lamprecht F. [Hrsg.]: Rehabilitation in der Psychosomatik : Versorgungsstrukturen - Behandlungsangebote - Qualitätsmanagement. - Stuttgart: Schattauer, 2008. - S. 21-26

Walter U, Gutenbrunner C, Hildebrandt J, Kuhn U, Schwartz FW, Wedekind S. Beeinträchtigungen und Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems - ein Expertengespräch zum Status quo und zu Zukunftsperspektiven der Prävention. In: KKH in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover. [Hrsg.]: Beweglich? : Muskel-Skelett-Erkrankungen; Ursachen, Risikofaktoren und präventive Ansätze. - Heidelberg: Springer, 2008. - S. 243-250. - (Weißbuch Prävention)

Walter U, Hager K, Lux R. Die alternde Bevölkerung: Demographie, gesundheitliche Einschränkungen, Krankheiten und Prävention unter Sex- und Gender-Fokus. In: Rieder A, Lohff B. [Hrsg.]: Gender Medizin : geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis. - 2., überarb. u. erw. Aufl. - Wien u.a.: Springer Wien, 2008. - S. 467-505

Walter U, Liersch S, Krauth C, Henze V, Röbl M. Tägliche Bewegung in der Schule: das Praxisprojekt „fit für pisa“. In: KKH in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover. [Hrsg.]: Beweglich? : Muskel-Skelett-Erkrankungen; Ursachen, Risikofaktoren und präventive Ansätze. - Heidelberg: Springer, 2008. - S. 209-216. - (Weißbuch Prävention)

Walter U, Plaumann M. Grundlagen zum Bewegungsapparat, Beeinträchtigungen und Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und Ansätze ihrer Prävention. In: KKH in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover. [Hrsg.]: Beweglich? : Muskel-Skelett-Erkrankungen; Ursachen, Risikofaktoren und präventive Ansätze. - Heidelberg: Springer, 2008. - S. 3-14. - (Weißbuch Prävention)

Walter U, Schneider N. Gesundheitsförderung und Prävention im Alter. Realität und professionelle Anforderungen. In: Hensen G, Hensen P. [Hrsg.]: Gesundheitswesen und Sozialstaat : Gesundheitsförderung zwischen Wirklichkeit und Anspruch. - 1. Aufl. - Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften, 2008. - S. 287-299

Herausgeberschaften

Amelung VE. [Hrsg.]: Vernetzung im Gesundheitswesen : Wettbewerb und Kooperation. - Stuttgart: Kohlhammer, 2009. - 420 S. : Ill., graph. Darst.

Amelung VE, Meyer-Lutterloh K, Schmid E, Seiler R, Weatherly J. [Hrsg.]: Integrierte Versorgung und Medizinische Versorgungszentren : von der Idee zur Umsetzung. 2., aktualisierte und erw. Aufl. - Berlin: MWV, Med.-Wiss. Verl.-Ges., 2008. - VIII, 269 S. : graph. Darst. - (Schriftenreihe des Bundesverbandes Managed Care)

Walter U, KKH in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover. [Hrsg.]: Beweglich? : Muskel-Skelett-Erkrankungen; Ursachen, Risikofaktoren und präventive Ansätze. - Heidelberg: Springer, 2008. - 258 S. - (Weißbuch Prävention)

Abstracts

2008 wurden 57 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Bartels, Dorothee (PD Dr.): Outcome - Untersuchungen anhand von Sekundärdaten in der Perinatologie unter klinischen und versorgungsstrukturellen Aspekten.

Schneider, Nils (PD Dr.): Palliativversorgung in Deutschland - empirische Untersuchungen und Beurteilungen aus Sicht der Versorgungsforschung.

Promotionen

Danckert, Johannes Wilhelm Anton (Dipl. Kfm.): Zur Bedeutung des Entrepreneurships in der Krankenhauswirtschaft im deutsch-amerikanischen Vergleich.

Noeske, Ute (MPH): Präventionsverständnis politischer Entscheidungsträger im deutschen Gesundheitswesen.

Rittelmeyer, Ulf (Dipl. Wirt. Ing.): Konsolidierung und Professionalisierung des deutschen Dialyse-Providermarktes.

Master

Eberhard, Anne (Dr. med.): Prävention von Totgeburten: Eine Untersuchung von mütterlichen Gesundheitsdeterminanten.

Hauswaldt, Johannes (Dr. med.): Influenza - Impfungen durch niedersächsische Hausärzte 1995/1996, 2002/2003 und 2005/2006.

Hussein, Rugzan : Counselling Interventions by Physicians in the Ambulatory Health Sector - Concepts, Effectiveness and Barriers.

Kohlhaussen, Annette (Dr. med.): Entwicklung eines Konzeptes gegen die drohende medizinische Unterversorgung in Brandenburg.

Liersch, Sebastian (Dipl. - Kfm.): Entwicklung und Validierung eines Prädiktionsmodells zum illegalen

Drogenkonsum bei Kindern und Jugendlichen in Schleswig-Holstein.

Lingner, Heidrun (Dr. med.): Gesundheitsförderung und Prävention in einer Bundesoberbehörde - Die Perspektive der Mitarbeiter.

Müller, Christiane (Dr. med.): Präventives Verhalten und präventive Potentiale von Hochbetagten in Hinblick auf ihre Gesundheit.

Müller, Heike (Dipl. Pflegew.): Explorative Studie über den Einfluss von Stress reduzierenden Maßnahmen bei sozialen Ängsten am Beispiel der Angst vor öffentlichen Reden.

Nyoungui, Elisabeth Felicite (Dr. med.): Dimensionen des genetischen Screenings von Neugeborenen im europäischen Vergleich.

Petersen, Juliana (Dr. med.): Zusammenhang zwischen Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen bei risikofreien Schwangeren und Größe der Entbindungsklinik bzw. kindliche Outcomes.

Tanel-Treine, Svetlana (Arzt): Gesundheitszustand und Krankheitsrisiken der russischsprachigen Migrantinnen und Migranten in Deutschland auf Basis des Sozioökonomischen Panels (SOEP).

Witzel, Isabell (Dr. med.): Qualitätssicherungsmaßnahmen in Deutschland: Möglichkeiten und Auswirkungen am Beispiel der Versorgung von Früh- und Neugeborenen.

Wolfram, Christian (Dr. med.): Präventionskonzepte in Schweden und Deutschland.

Wrede, Jennifer (Dipl. Päd.): Förderung von Gesundheitskompetenzen (Health Literacy) durch Gesundheitsbildung.

Wunderlich, Beate (M.A.): Gesund in der zweiten Lebenshälfte - Präventive Potenziale durch körperliche Aktivität bei Älteren.

Wissenschaftspreise

Lux, Richard Dr.: Poster: „Geschlechteraspekte bei passivrauchenden bzw. tabakkonsumierenden Kindern und Jugendlichen - eine Herausforderung für die pädiatrische Klinik und Arztpraxis“ Verliehen am 11.10.2008 vom Institut für Geschlechterforschung in der Medizin (GiM) / Charite - Universitätsmedizin Berlin.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schwartz, Friedrich Wilhelm (Prof. Dr.): Gutachter für die DFG; Mitglied des Akkreditierungsbeirats der Kassenärztlichen Bundesvereinigung; Mitglied der Ständigen Koordinationsgruppe „Versorgungsforschung“ der Bundesärztekammer.

Walter, Ulla (Prof. Dr.): Gutachter für Bundesministerium für Gesundheit; Mitglied des Nationalen Krebsplans des Bundesministeriums für Gesundheit; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA); Mitglied der Sachverständigenkommission für den 6. Altenbericht der Bundesregierung; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Landesvereinigung für Gesundheit und Akademie für Sozialmedizin Niedersachsen.

Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.): Gutachter für das Bundesministerium für Forschung und Technologie: Förderprogramm versorgungsnahe Forschung, chronische Krankheiten und Patientenorientierung; Mitglied des Nationalen Krebsplans des Bundesministeriums für Gesundheit, AG Patientenorientierung; Mitglied und Gutachter in der Akkreditierungsagentur für Studiengänge im Bereich Gesundheit und Soziales (AHPGS e.V.); Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Landesvereinigung für Gesundheit Niedersachsen e.V.; Mitglied des Evaluationsbeirates des Nationalen Gesundheitszielprozesses.

Amelung, Volker (Prof. Dr.): Mitglied des nationalen Krebsplans; Mitglied des Landesausschusses Ärzte und Krankenkassen Niedersachsen; Mitglied des Beirats der Zeitschrift Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der DxCG; Vorstandsvorsitzender Bundesverband Managed Care; TIAS Business School Fellow; FP-7 Evaluation für die Europäische Kommission; Gründungsmitglied der deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie.

Schönermark, Matthias (Prof. Dr.): Mitglied des Kuratoriums des Zentrums für biomedizinische Technik und Innovation e.V. (BiomeTI e.V.); Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Techniker Krankenkasse, Hamburg; Mitglied des Trendrats der Deutschen BKK, Wolfsburg; Vorsitzender des Promotionsausschusses, Zentrum für Öffentliche Gesundheitspflege der MHH; Mitglied des Sachverständigenrats des Instituts für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen, Mainz.

Bartels, Dorothee (PD Dr.): Reviewer Tätigkeit für: Journal of Pediatrics, Journal of Neonatal-Perinatal Medicine, American Journal of Obstetrics and Gynecology, Pediatrics Journal of Perinatal Medicine.

Krauth, Christian (PD Dr.): Sprecher der AG „Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation“ (AG MEG) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMPP); Mitglied einer gesundheitsökonomischen Arbeitsgruppe beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Mitglied der International Economic Modelling Working Group (SAFE Network) (Koordination University of Warwick); Mitglied des Rehabilitationswissenschaftlichen Forschungsverbundes Niedersachsen - Bremen; Mitglied des Kompetenznetzes Hepatitis (HepNet); Mitglied des Kompetenznetzes Hepatitis

(Hep-Net); Reviewer Tätigkeit für: PharmacoEconomics, International Journal of Public Health, European Journal of Health Economics, Das Gesundheitswesen, Die Rehabilitation und andere Zeitschriften.

Schneider, Nils (PD Dr.): Reviewer Tätigkeit für: Journal of Public Health, European Journal of Public Health, Palliative Care: Research and Treatment, BMC Palliative Care. Gutachter für Fachgesellschaften: Förderpreis Ambulante Palliativversorgung, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin.

Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin

■ **Direktor: Prof. Dr. Brigitte Lohff**

Tel.: 0511 / 532-4277 • E-Mail: lohff.britgitte@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/medizingeschichte.html

Forschungsprofil

Geschichte und Philosophie der Medizin: Der Forschungsschwerpunkt Geschichte fokussiert auf die historische Rekonstruktion von aktuellen medizinischen Forschungsfragen, -konzepten und -problemen. Die Abteilung kooperiert und berät im Rahmen von Dissertationsprojekten Abteilungen und Kliniken der MHH hinsichtlich biographischer, ideen- und institutionengeschichtlicher Bezüge. Der spezielle Forschungsschwerpunkt Vorgeschichte und Geschichte der Medizin in der Zeit des Nationalsozialismus wird im Bereich der Universitätsmedizin, der Publikationsgeschichte sowie des theoretischen und praktischen Einflusses des öffentlichen Gesundheitswesens in unterschiedlichen Facetten thematisiert. Philosophische Einflüsse auf die Medizin werden auf ihre Bedeutung für eine erkenntnistheoretische Begründung der gegenwärtigen wie auch der vergangenen Medizinkonzepte und speziell in der Grundlagenforschung hin untersucht. Die Geschichte der Medizinhistoriographie und die Mentalitätsgeschichte im Spiegel medizinischer Zeitschriften sind neue Schwerpunkte der Abteilung.

Ethik in der Medizin: Der Forschungsschwerpunkt Medizinethik widmet sich der Moralvermittlung, -begründung und -rekonstruktion für die Medizin. Methoden und Inhalte der Moralphilosophie werden auf Fragen der Patientenversorgung, der medizinischen Forschung und übergeordneter Probleme des Gesundheitswesens angewendet. Die praktische Anwendbarkeit von Medizinethik wird im Kontext der Lehrtätigkeit und von Ethikberatung untersucht.

Gender Medicine: Die politisch geforderte Umsetzung des Gender Mainstreaming ist bisher auf der Seite der wissenschaftlichen Bearbeitung von Genderaspekten in der Medizin generell sowie für Lehrmodule in der Aus-, Fort- und Weiterbildung weitgehend unerforscht. Basierend auf der Einsicht der mangelnden Kenntnisse über Gender Medicine soll in Folgeprojekten diesbezügliches Basiswissen für unterschiedliche Disziplinen aus der rekonstruktiven Analyse vorhandener Datenmaterialien erforscht werden. Diese Kenntnisse sind unabdingbare Voraussetzung für die Entwicklung entsprechender Lehrmodule, die vor allem in Kooperation mit den Wiener und Berliner Zentren für Gender-Studies stattfinden.

Forschungsprojekte

Kosten-Nutzen Bewertung als Weg von der Rationierung zur Rationalisierung? Chancen und Risiken für den Patienten

Vor dem Hintergrund begrenzter finanzieller Ressourcen, dem demografischen Wandel und einem kostenintensiven medizinischen Fortschritt sieht sich Deutschland, wie alle anderen vergleichbaren

internationalen Gesundheitssysteme auch, mit einer in Zukunft eher noch zunehmenden Mittelknappheit im Gesundheitswesen konfrontiert. Aus ethischer, wie auch aus ökonomischer und medizinischer Perspektive erscheint es geboten, diesem Problem primär mit Rationalisierungen und Effizienzsteigerungen entgegenzutreten [1]. Mit der Evidenz-basierten Medizin sind erste Schritte in diese Richtung durch in Systematik und Transparenz optimierte Nutzenbewertungen und höherwertige klinische Leitlinien unternommen worden. Diese Ansätze können und sollten weiter verbessert werden, hin zu patientenorientierten, die Versorgungswirklichkeit berücksichtigenden Instrumenten einer Rationalisierung. Neben der Evidenz-basierten Medizin werden weitere Rationalisierungspotentiale diskutiert in der Optimierung der integrierten Versorgung, einer verbesserten Kooperation der Gesundheitsberufe oder der Weiterentwicklung des deutschen DRG-Systems [2]. Jedoch: Trotz aller Effizienzpotentiale der genannten Rationalisierungsansätze steht das deutsche Gesundheitswesen heute und in Zukunft weiter einer Mittelknappheit gegenüber, die auch aufgrund guter ethischer Argumente nicht durch eine stete Erhöhung der sozialstaatlichen Mittel im Gesundheitssektor kompensiert werden kann und sollte [3]. Gegenwärtig haben wir in Deutschland die Situation, dass Rationierungen bzw. Leistungsbegrenzungen auf implizite, verdeckte Art und Weise von Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden, deren Entscheidungs- und Handlungsspielraum durch Budgets und DRGs begrenzt wurde. Diese Maßnahmen zur Kostenkontrolle, wie Budgets und DRGs waren notwendig geworden, um die Gesundheitsausgaben effektiv zu begrenzen bzw. den gegenüberstehenden Einnahme anzupassen. Diese Form der Kostenkontrolle ist einerseits sehr effektiv, ignoriert andererseits aber deren Auswirkungen auf die Qualität der Versorgung und die Gerechtigkeit der Ressourcenallokation. Deutsche und internationale empirische Untersuchungen zeigen, dass sich Ärztinnen und Ärzte darin unterscheiden, welchen Kriterien zur Priorisierung von Patienten sie mehr oder weniger Beachtung schenken [4-6]. Für die einen spielen die absoluten Kosten einer Maßnahme oder das Patientenalter eine wesentliche Rolle, andere verweisen auf die praktische Relevanz des Informationsgrades beim Patienten oder der persönlichen Beziehung zwischen Arzt und Patient und wieder andere orientieren sich primär an der Schwere der Erkrankung oder der Bedürftigkeit des Patienten. Schlussendlich ergibt sich somit durch die gegenwärtig vorliegende implizite Rationierung auf der einen Seite eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine teilweise ungerechte Bevorzugung bzw. Benachteiligung bestimmter Patientengruppen. Auf der anderen Seite ergeben sich unklare Auswirkungen auf die Versorgungsqualität. Gefordert wird deshalb aus ethischer und medizinischer Sicht eine bestmögliche Umwandlung der impliziten in eine explizite Rationierung, welche die bei Leistungsbegrenzungen angewendeten Kriterien offen und transparent kommuniziert [7, 8]. Aus ethischer Sicht sind u.a. die Kosteneffektivität einer medizinischen Maßnahme, der Schweregrad der Erkrankung und die Bedürftigkeit des Patienten akzeptable Kriterien für eine explizite Leistungsbegrenzung. Soweit generalisierbar sollte die relative Gewichtung entsprechender Kriterien von demokratisch legitimierten Institutionen unter Einbeziehung der Betroffenen und weiterer Interessensgruppen in möglichst transparenter Form stattfinden. Eine valide und praxisorientierte Kosten-Nutzen-Bewertung (KNB) bildet zusammen mit den anderen genannten Kriterien die Grundlage für eine angemessene explizite Leistungsbegrenzung, welche eine gerechtere Mittelverteilung und eine gezielte Schwerpunktsetzung in der Versorgung (Qualitätssicherung) intendiert. In diesem Sinne kann man davon sprechen, dass eine an sich notwendige Rationierung durch explizite KNB

rationaler wird. Die in einer expliziten Rationierung berücksichtigten Aspekte der Gerechtigkeit, der Qualitätssicherung und der Rationalität sind die Chancen für die Patienten hinsichtlich der KNB. Zugleich kann das Arzt-Patienten-Verhältnis entlastet und das Vertrauen der Patienten in ihre Ärztinnen und Ärzte bewahrt werden, wenn die Entscheidungshoheit über die Verteilung knapper Ressourcen nicht länger in der Hand der Ärztin oder des Arztes liegt. Zuletzt sei darauf hingewiesen, dass eine KNB auch einen edukativen Effekt hin zu Rationalisierungen bei Ärztinnen und Ärzten haben kann. Wird eine deutlich schlechtere Kosteneffektivität für eine im Nutzen für die Patienten gleichwertige Maßnahme nachgewiesen, kann dies die Bereitschaft zur Rationalisierung und effizienteren Verordnung bei Ärztinnen und Ärzten verstärken.

Es soll aber nicht verschwiegen werden, dass sich die genannten Chancen für die Patienten nicht von allein ergeben. Sie müssen in der Praxis erst realisiert werden. Eine explizite Rationierung birgt auch Risiken für die Patienten. Daten zur Kosteneffektivität können ebenso wie reine Effektivitätsdaten durch verschiedene Einflüsse verzerrt sein (Bias) [9], was eine rationale explizite Rationierung erschwert. Auch unabhängig von Verzerrungseinflüssen auf der Datenseite müssen Entscheidungen auf der Basis von KNB nicht zwangsläufig den Prinzipien der Rationalität und Konsistenz folgen. Potentiell können unterschiedliche Fremdinteressen in die Entscheidungsfindung einfließen. Diese Fremdinteressen, wie auch andere für die Öffentlichkeit relevante Aspekte der KNB, gilt es, bestmöglich transparent zu machen. Dabei ist darauf zu achten, dass bereits die initiale Planung, primäre Ausarbeitung und spätere Modifikation einer deutschen KNB ausreichend transparent gemacht wird. Nicht nur die fertigen Methodenvorschläge zur deutschen KNB oder die Erläuterungen der Verfasser sollten öffentlich zugänglich gemacht werden (siehe www.iqwig.de), sondern auch die Diskurse zu möglichen Modifikationen, wie sie gegenwärtig in zahlreichen Symposien zur KNB in Deutschland stattfinden. Erst eine solche umfassende Transparenz ermöglicht Patienten bzw. Versicherten, nachzuvollziehen, was die strittigen Elemente der KNB sind und mit welchen Begründungen (und Werturteilen!) für oder gegen bestimmte Elemente einer deutschen KNB argumentiert wird.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine KNB nicht nur aus ökonomischer, sondern auch aus medizinischer und ethischer Perspektive ein für die Patienten und Versicherten praxisrelevantes Potential (a) zur Rationalisierung im Sinne einer Effizienzsteigerung und (b) zur Rationalisierung der wahrscheinlich unvermeidbaren Rationierungen hat. Die gegenwärtig durch implizite Rationierungen geprägte Situation in Deutschland bedarf der KNB als Grundbedingung zur Ermöglichung einer expliziten Rationierung, welche das ernsthafte Potential für eine qualitätsorientierte und gerechtere Ressourcenallokation in sich trägt. Ob dieses Potential in der Praxis tatsächlich angemessen umgesetzt wird, bedarf der anhaltenden, prozessbegleitenden und kritischen Evaluation, deren Ermöglichung grundlegend von einer umfassenden Transparenz in den verschiedenen Schritten der KNB abhängt.

Referenzen

Marckmann G: Zwischen Skylla und Charybdis: Reformoptionen im Gesundheitswesen aus ethischer Perspektive. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2007, 12:96-100.

Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: Kooperation und Verantwortung. Voraussetzungen einer zielorientierten Gesundheitsversorgung. Kurzfassung. <http://www.>

svr-gesundheit.de; 2007.

Huster S: „Hier finden wir zwar nichts, aber wir sehen wenigstens etwas“. Zum Verhältnis von Gesundheitsversorgung und Public Health, vol. Heft 178. Bochum: Zentrum für Medizinische Ethik; 2008.

Strech D, Synofzik M, Marckmann G: How physicians allocate scarce resources at the bedside. A systematic review of qualitative studies. *Journal of Medicine and Philosophy* 2008, 33:80-99.

Hurst SA, Hull SC, DuVal G, Danis M: Physicians' responses to resource constraints. *Arch Intern Med* 2005, 165(6):639-644.

Strech D, Börchers K, Freyer D, Neumann A, Wasem J, Marckmann G: Ärztliches Handeln bei Mitelknappheit. Ergebnisse einer qualitativen Interviewstudie. *Ethik in der Medizin* 2008, 20(2).

Daniels N, Sabin JE: *Setting limits fairly*. Oxford: Oxford University Press; 2002.

Zentrale Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer: Priorisierung medizinischer Leistungen im System der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). *Deutsches Ärzteblatt* 2007.

Bell CM, Urbach DR, Ray JG, Bayoumi A, Rosen AB, Greenberg D, Neumann PJ: Bias in published cost effectiveness studies: systematic review. *BMJ* 2006, 332(7543):699-703.

■ Projektleitung: Daniel Strech (Prof. Dr. med. Dr. phil.)

Weitere Forschungsprojekte

Erkenntnistheoretische Grundlagen der Medizin

■ Projektleitung: Lohff, Brigitte (Prof. Dr.)

Biographien deutsch-jüdischer Wissenschaftler

■ Projektleitung: Lohff, Brigitte (Prof. Dr.)

Gender aspects in medicine

■ Projektleitung: Lohff, Brigitte (Prof. Dr.)

Geschichte von Public Health

■ Projektleitung: Lohff, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Stöckel, Sigrid (Dr.phil. M.P.H.)
Hirschberg Irene (Dr. med.)

Medizin im Nationalsozialismus

■ Projektleitung: Lohff, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wolters, Christine (des.Dr.phil.)
Stöckel, Sigrid (Dr.phil. M.P.H.)

Klinische Ethikberatung und Ethik-Komitees

■ Projektleitung: Neitzke, Gerald (Dr. med.)

Lehr- und Lernbarkeit von Ethik im Medizinstudium

■ Projektleitung: Neitzke, Gerald (Dr. med.)

Problemfelder der „Klinischen Ethik“ (u.a.Genetik, Tansplantation, Lebensende)

■ Projektleitung: Neitzke, Gerald (Dr. med.); Kooperationspartner: Hirschberg, Irene (Dr.med.) Jordan, Isabella (Dr.phil.)

Zeitgeschichte der Medizin- und Bioethik; Endlichkeit, (Un-)Sterblichkeit und die Sterbehilfe-Debatte (1970-2000)

■ Projektleitung: Jordan, Isabella (Dr. phil.) MHH; Kooperationspartner: Schäfer, D. (PD Dr.Dr.) Köln, Schockenhoff, E. (Prof.Dr.) Freiburg, Frewer, Andreas (Prof. Dr.) Erlangen; Förderung: Gerda Henkel Stiftung

Ethische Fragen genetischer Beratung

■ Projektleitung: Hirschberg, Irene (Dr.med.); Kooperationspartner: Institut for Advanced Studies, Wien, Frewer, Andreas (Prof.Dr) Erlangen; Förderung: „Gen-Au“, Österreiches Ministerium für Wissenschaft

„Politik“ in deutschen und britischen medizinischen Fachjournalen im 20. Jahrhundert

■ Projektleitung: Stöckel , Sigrid (Dr.phil. M.P.H.); Kooperationspartner: Lisner, Wiebke (Dr.phil) Pollmeier, Heiko (Dr.des.phil.) Rüge, Gerlind (Dr.phil.) Lohff, Brigitte (Prof.Dr.); Förderung: DFG

Ethik und Werturteile in der Evidenz-basierten Medizin, Technology Assessment (HTA) und Public Health

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr.med. Dr.phil.); Kooperationspartner: Hirschberg, Irene (Dr. med.)

Status quo und Binnenstruktur ärztlicher Rationierung in deutschen Kliniken

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof.Dr.med.,Dr.phil.); Kooperationspartner: Marckmann, G. (Prof. Dr.med.M.P.H.) Tübingen

Klinische Ethikberatung zu Rationierungsfragen

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof.Dr.med.,Dr.phil.)

Qualitätskriterien für ethische Leitlinien

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof.Dr.med.,Dr.phil.); Kooperationspartner: Schildmann, Jan (Dr. med.) Bochum

Qualität der Ergebniskommunikation in Fachzeitschriften der Psychiatrie seit 1998

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof.Dr.med.,Dr.phil.); Kooperationspartner: Pfennig A. (Dr.med.) Weikert, B., Soldmann, B. Dresden

Konzeptionelle Grundlagen einer empirischen Ethik und Evidenz-basierten Ethik

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof.Dr.med.,Dr.phil.)

Methodenentwicklung für systematische Übersichtsarbeiten in der Medizinethik

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof.Dr.med.,Dr.phil.)

Originalpublikationen

Kurz C, Lohff B. So fing alles an : die Etablierung der Zahnheilkunde an der Medizinischen Hochschule Hannover. ZKN-Mitteilungen 2008;8(8):434-437

Neitzke G. Ethik in der medizinischen Aus- und Weiterbildung. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2008;51(8):872-879

Neitzke G, Wottrich Sabine. Ethik und Recht im Studium der Zahnmedizin: Vorschläge zu einer bedarfsgerechten Implementierung. GMS Z Med Ausbild 2008;25(1):Doc04 (20080215)

Pfennig A, Weikert B, Falkai P, Gotz T, Kopp I, Sasse J, Scherk H, Strech D, Bauer M. Entwicklung der evidenz-basierten S3- Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen. Nervenarzt 2008;79(4):500-504

Strech D. Evidenz-basierte Ethik : zwischen impliziter Normativität und unzureichender Praktikabilität. Ethik in der Medizin 2008;20(4):18-28

Strech D. Evidence-based ethics-what it should be and what it shouldn't. BMC Med.Ethics 2008;9:16

Strech D. Kosten-Nutzen Bewertung als Weg von der Rationierung zur Rationalisierung? Chancen und Risiken für den Patienten. GPK / Sonderausgabe 2008;49(3):32-34

Strech D. Zu den Herausforderungen an eine verantwortungsvolle empirische Ethik. Z Med Ethik 2008;54:261-274

Strech D, Borchers K, Freyer D, Neumann A, Wasem J, Marckmann G. Ärztliches Handeln bei Mittelknappheit. Ethik in der Medizin 2008;20(2):94-109

Strech D, Boroveckí A, Kovacs L. Report on the conference „clinical ethics consultation: theories and methods-implementation-evaluation,“ February 11-15, 2008, Bochum, Germany. Med.Health Care Philos. 2009;12(1):109-110

Strech D, Persad G, Marckmann G, Danis M. Are physicians willing to ration health care? Conflicting findings in a systematic review of survey research. Health Policy 2008;DOI: 10.1016/j.healthpol.2008.10.013

Strech D, Synofzik M, Marckmann G. Systematic reviews of empirical bioethics. J.Med.Ethics 2008;34(6):472-477

Strech D, Synofzik M, Marckmann G. How physicians allocate scarce resources at the bedside: a systematic review of qualitative studies. J.Med. Philos. 2008;33(1):80-99

Strech D, Tilburt J. Value judgments in the analysis and synthesis of evidence. J.Clin.Epidemiol. 2008;61(6):521-524

Buchbeiträge, Monografien

Lisner W. „Mütter der Mütter - Mütter des Volkes“ Hebammen im Nationalsozialismus. In:Krauss Marita, Dachauer Symposium zur Zeitgeschichte. [Hrsg.]:Sie waren dabei : Mitläuferinnen, Nutz-

- nießerinnen, Täterinnen im Nationalsozialismus.- Göttingen:Wallstein, 2008.-S.42-61-(Dachauer Symposium zur Zeitgeschichte; 8)
- Lohff B. Nach-Denkliches zur Gender-Medicine. In:Rieder A, Lohff B. [Hrsg.]:Gender Medizin : geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis.-2., überarb. u. erw. Aufl.-Wien u.a.:Springer Wien, 2008.-S.533-542
- Lohff B. Einleitung: Gender Medizin - eine neue Disziplin? In:Rieder A, Lohff B. [Hrsg.]:Gender Medizin : geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis.-2., überarb. u. erw. Aufl.-Wien u.a.:Springer Wien, 2008.-S.1-12
- Lohff B. Macht und Verführbarkeit von Medizin. In:Arbeitskreis jüdische Ärzte in Hannover. [Hrsg.]: Erinnerung und Gedenken : jüdische Ärzte in Hannover.-Hannover:, 2008.-S.5-7
- Neitzke G. Unterscheidung zwischen medizinischer und ärztlicher Indikation : eine ethische Analyse der Indikationsstellung. In:Charbonnier R, Dörner K, Simon S. [Hrsg.]:Medizinische Indikation und Patientenwille : Behandlungsentscheidungen in der Intensivmedizin und am Lebensende.-Stuttgart:Schattauer, 2008.-S.53-66
- Neitzke G. Aufgaben und Modelle von Klinischer Ethikberatung. In:Dörries A, Neitzke G, Simon A, Vollmann J. [Hrsg.]:Klinische Ethikberatung: ein Praxisbuch.-1. Aufl.-Stuttgart:Kohlhammer, 2008.-S.58-75
- Neitzke G. Beispiel einer ethischen Falldiskussion: „Transkription“ mit Kommentaren. In:Dörries A, Neitzke G, Simon A, Vollmann J. [Hrsg.]:Klinische Ethikberatung : ein Praxisbuch.-1. Aufl.-Stuttgart: Kohlhammer, 2008.-S.102-110
- Neitzke G. Beispiel einer Implementierung (Universitätsklinikum). In:Dörries A, Neitzke G, Simon A, Vollmann J. [Hrsg.]:Klinische Ethikberatung: ein Praxisbuch.-1. Aufl.-Stuttgart:Kohlhammer, 2008.-S.137-144
- Neitzke G, Sander K. Aufgabe und Funktion von Patientenvertretern in der klinischen Ethikberatung. In:Groß D, May AT, Simon A. [Hrsg.]:Beiträge zur klinischen Ethikberatung an Universitätskliniken.-Berlin:Lit.-Verl., 2008.-S.121-133-(Ethik in der Praxis : Materialien; 12)
- Rüve G. Scheintod : zur kulturellen Bedeutung der Schwelle zwischen Leben und Tod um 1800:- Bielefeld:Transcript-Verl., 2008.- 338 S. Science studies
- Simon A, Neitzke G. Medizinethische Aspekte der Klinischen Ethikberatung. In:Dörries A, Neitzke G, Simon A, Vollmann J. [Hrsg.]:Klinische Ethikberatung : ein Praxisbuch.-1. Aufl.-Stuttgart: Kohlhammer, 2008.-S.24-40
- Strech D. Evidenz und Ethik : kritische Analysen zur Evidenz-basierten Medizin und empirischen Ethik: 2.-Berlin:Lit, 2008.- 166 S.: graph. Darst; Literaturverz. S.157 - 166 Ethik im Gesundheitswesen = Health Care Ethics
- Strech D. Verdeckter Pluralismus der Werturteile in der medizinischen Nutzenevaluation. In: Michl S. [Hrsg.]:Pluralität in der Medizin : Werte - Methoden - Theorien.-Orig.-Ausg.-Freiburg, Br.; München:Alber, 2008.-S.421-432-(Lebenswissenschaften im Dialog; 6)

Herausgeberschaften

Dörries A, Neitzke G, Simon A, Vollmann J. [Hrsg.]: Klinische Ethikberatung : ein Praxisbuch.1. Aufl.- Stuttgart:Kohlhammer,2008.-226 S.

Rieder A, Lohff B. [Hrsg.]:Gender Medizin : geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische

Praxis.2., überarb. u. erw. Aufl.-Wien u.a.:Springer Wien,2008.-XXI, 542 S.

Abstracts

2008 wurden 29 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Schleiermacher, Sabine (Dr.rer.medic.): Erziehung zur Demokratie – Die zeithistorische Einordnung der Leitideen zur Universitätsmedizin und zum Gesundheitswesen in Ost- und Westdeutschland nach 1945. (Medizingeschichte, Schwerpunkt Geschichte von Public Health).

Promotionen

Krümpelmann, Kerstin (Dr.med.dent.): Georg-Wilhelm Rodewald (1921 - 1991) - Biographie eines Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgen.

Blank, Martin (Dr.med.): Cholesterin als kardiovaskulärer Risikofaktor - Medizinische Erkenntnis und Umsetzung in Ernährungsempfehlungen zwischen 1945 und 1980.

Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie

■ Leiter: PD Dr. Karin Lange

Tel.: 0511 / 532-4437 • E-Mail: lange.karin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/medpsych.html

Forschungsprofil

Die Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie befasst sich im Sinne von Grundlagenforschung und angewandter Forschung mit den psychosozialen Bedingungen der Entstehung, des Verlaufs und der Behandlung chronischer Krankheiten. Im Vordergrund stehen dabei Fragestellungen zur psychosozialen Bewältigung, zum Therapieverhalten und zur Rehabilitation bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes sowie der Adipositas und ihren Folgeerkrankungen.

Ein strukturiertes, multidisziplinäres Behandlungsprogramm für Kinder und Jugendliche mit Adipositas wurde in Kooperation mit dem Kinderkrankenhaus auf der Bult entwickelt und dort seit 2005 angeboten und kontinuierlich wissenschaftlich begleitet. Zur Prävention der Adipositas im Vorschulalter wurde 2006 die dreijährige Studie „Fit von klein auf“ zur Förderung und Effektivität von regelmäßiger körperlicher Aktivität an 33 niedersächsischen Kindergärten mit über 800 Vierjährigen gestartet und Ende 2008 abgeschlossen.

In Bezug auf die Adipositas im Erwachsenenalter werden in Kooperation mit dem Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt im Rahmen der Forschungsplattform „Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA)“ bevölkerungsbezogene Analysen zur Quantifizierung der Inanspruchnahme gesundheitlicher Versorgung und der entsprechenden Krankheitskosten durchgeführt. Dabei werden insbesondere psychosoziale Aspekte des Körpererlebens und gesundheitliche Lebensqualität als vermittelnde Größen untersucht. Zu den psychischen Determinanten gesundheitsrelevanten Verhaltens wurde 2008 eine Expertise für die Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung des Robert Koch-Instituts fertiggestellt.

Weitere multizentrische, nationale und internationale Projekte befassten sich in 2008 vor allem mit psychologischen Aspekten von neuen Behandlungstechnologien (z. B. der „real-time Glukosebestimmung“) sowie der Entwicklung und Evaluation von Schulungsprogrammen für Patienten mit chronischen Erkrankungen (Adipositas, Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Phenylketonurie, zu früh geborene Kinder, krankheitsübergreifende Module zur Verbesserung der Kindergesundheit) und der Elternschulung bei chronisch kranken Kindern. In diesem Zusammenhang wurden neue psychodiagnostische Verfahren für die Entwicklungsdiagnostik und zur Untersuchung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Krankheiten entwickelt. Ferner wurden in Kooperation mit dem Diabetes-Zentrum am Kinderkrankenhaus auf der Bult und weiterer pädiatrischer Diabetes-Zentren bundes- und europaweit empirische Studien zur Versorgungssituation und Behandlungsqualität chronisch kranker Kinder und Jugendlicher mit Typ 1 Diabetes durchgeführt. Das europäische SWEET-Projekt (Better control in paediatric and adolescent diabetes: Working to create Centres of Reference) verfolgt das

Ziel, evidenzbasiert Standards einer qualifizierten Diabetesversorgung für Kinder und Jugendliche zu definieren und Referenzzentren zu etablieren. Die Koordination der Datensammlung und die Erstellung der Empfehlungen obliegen in Kooperation mit dem Diabeteszentrum am Kinderkrankenhaus auf der Bult unserer Forschungs- und Lehreinheit.

Ein weiterer Bereich widmet sich medizinpsychologischen Fragen in der Zahnheilkunde. So wurde für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Jugendzahnheilkunde (DAJ) das bundesweite Internet-Projekt „be-küssed“ evaluiert. Weitere Projekte bearbeiten den Einsatz des Transtheoretischen Modells, des „motivational interviewing“ und des „entdeckenden Lernens“ in der zahnärztlichen Individualprophylaxe sowie besondere Probleme und Ansätze bei der Behandlung von Kindern.

Forschungsprojekte

Gesunde Kindergärten in Niedersachsen – „Fit von klein auf“: Eine prospektive, randomisierte Evaluationsstudie zur Primärprävention von Übergewicht und Adipositas im Kindergartenalter

Eine nachhaltig effektive Prävention von Übergewicht und Adipositas ist im Vorschulalter möglich: Gesunde Kindergärten in Niedersachsen – „Fit von klein auf“

Die Zunahme von Übergewicht und die sich anschließende Adipositas unter Kindern und Jugendlichen ist aktuell eines der dringlichsten gesundheitsbezogenen Probleme in industriell entwickelten Staaten. Laut Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS, 2007) des Robert Koch-Instituts sind in Deutschland bereits 15 % aller Kinder und Jugendlichen von Übergewicht betroffen, 6,3 % gelten als adipös. Mit Blick auf die langfristigen weitreichenden Gesundheitsfolgen und der bereits im Schulalter deutlich steigenden Prävalenzraten sollte einer effektiven evaluierten Primärprävention von Übergewicht bereits im Vorschulalter eine hohe Priorität eingeräumt werden. Der unüberschaubaren Zahl von Informationsangeboten und punktuellen Aktivitäten zur Adipositasprävention stehen jedoch bis dato nahezu keine wissenschaftlich fundierten Daten zur Effektivität dieser Maßnahmen gegenüber.

Das in 2008 abgeschlossene niedersachsenweiten Gemeinschaftsprojekt der Forschungs- und Lehreinheit für Medizinische Psychologie der MHH und des Kinderkrankenhauses auf der Bult in Hannover hat erstmalig an einer großen Stichprobe untersucht, ob es möglich ist, einer übermäßigen Gewichtszunahme bei 4- bis 6-Jährigen durch ein zielgerichtetes Programm in Kindergärten vorzubeugen.

Methodik

In Kooperation mit den Betriebskrankenkassen (BKK) in Niedersachsen wurde dazu ein Gesundheitskoffer „Gesunde Kindergärten in Niedersachsen – Fit von klein auf“ entwickelt, der ohne besonderen Aufwand in die Alltagsroutine von Kindergärten und Kindertagesstätten integriert werden kann. Er enthält bewegungs-, entspannungs- und ernährungsspezifische Spielanregungen und Materialien für Kinder und Eltern, die aber auch vom jeweiligen Kindergarten-Team durch eigene Ressourcen im Sinne des Selbstmanagement-Konzepts erweitert werden können. Insbesondere soll durch ihn die regelmäßige tägliche körperliche Aktivität im Kindergarten und in den Familien angeregt und familiärer Stress

(oft Ursache unausgewogener Ernährung bei Kindern) reduziert werden.

Das Präventionsprogramm wurde im Rahmen einer prospektiven Längsschnittstudie (2006 – 2008) mit randomisiertem offenen Cross-over-Design unter Beteiligung von 33 Kindergärten aus ganz Niedersachsen evaluiert. Die Kindergärten wurden bei Studienbeginn zufällig der Interventions- oder der Kontrollgruppe zugewiesen. Der Interventionsgruppe wurde das Programm „Gesunde Kindergärten in Niedersachsen – Fit von klein auf“ und entsprechenden Materialien zur Verfügung gestellt. Außerdem wurden psychologische und ernährungsmedizinische Beratungen zur Elternarbeit angeboten. Die Kontrollgruppe wurde im ersten Jahr als Wartegruppe geführt. Nach 12 Monaten fand das Cross-over statt, d. h. der Wartegruppe wurde die Intervention angeboten, die Interventionsgruppe erhielt keine weitere Unterstützung durch das Projektteam.

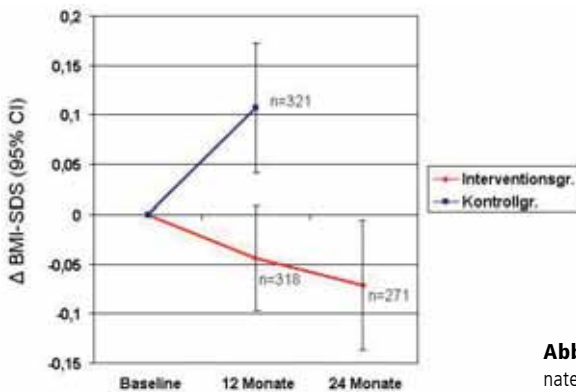


Abb 1: Delta BMI-SDS (95% CI) nach 12 und 24 Monaten für Interventions- und Kontrollgruppe

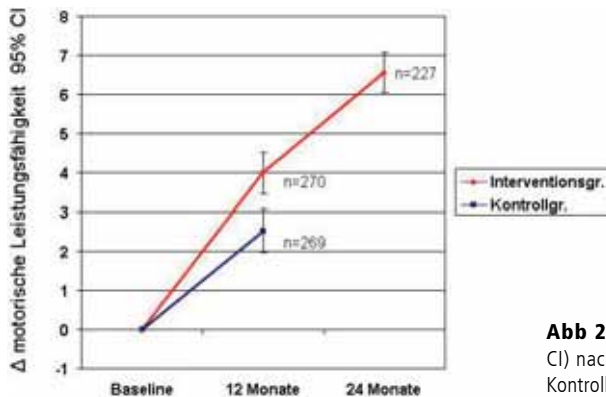


Abb 2: Delta motorische Leistungsfähigkeit (95% CI) nach 12 und 24 Monaten für Interventions- und Kontrollgruppe (MOT 4- 6)

Die zentralen Outcome-Parameter waren Länge, Gewicht, Bauch, Taillen- und Hüftumfang, die motorische Entwicklung (MOT 4-6, 2. Aufl., Zimmer & Volkamer, 1987) und die allgemeine Lebensqualität der Kinder (Kiddy-Kindl) sowie die Lebensqualität der Kinder aus Sicht ihrer Eltern (Kindl-Fragebogen; beide Ravens-Sieberer & Bullinger, 1998). Alle Daten wurden qualitätsgesichert bei Studienbeginn, nach 12 und 24 Monaten direkt in den Kindergärten erhoben.

Die erste Datenerfassung fand im Herbst 2006 zu Beginn des Kindergartenjahres statt, die letzte Folgeuntersuchung vor dem Schuleintritt der Kinder im Sommer 2008. Initial beteiligten sich 827 Kinder und ihre Eltern, davon waren 401 in den 17 Einrichtungen der Wartegruppe und 426 in den 16 Einrichtungen der Interventionsgruppe. Das mittlere Alter der Kinder betrug bei Studienbeginn $4,6 \pm 0,4$ Jahre, 48 % waren Mädchen, bei 85,5 % der Kinder waren beide Eltern in Deutschland geboren. Nach 12 Monaten konnten 686 Kinder (83 %) nachuntersucht werden, nach 24 Monaten waren es 651 Kinder (77 %).



Abb. 3: Untersuchung der motorischen Entwicklung mit dem MOT 4 – 6 in einem Kindergarten

Ergebnisse

Körpergewicht: Bei Studienbeginn ergab sich ein mittlerer BMI-SDS von $0,08 \pm 1,02$ für die Gesamtgruppe. Bereits 7,2 % der Vierjährigen waren demnach übergewichtig, 4,4 % waren adipös. Diese Quoten lagen noch über den Prävalenzraten des bundesweiten Kinder- und Jugendsurveys (KiGGS, 2007) für diese Altersgruppe.

Motorische Entwicklung: Sowohl im Gesamtscore des MOT 4-6 als auch auf der Ebene der Subskalen (Koordinationfähigkeit, Feinmotorik, Gleichgewicht, Reaktionsfähigkeit, Sprungkraft, Bewegungsgeschwindigkeit, Bewegungssteuerung) unterschied sich die Stichprobe des Jahres 2006 nicht signifikant von den Normwerten, die im Jahr 1987 für diese Altersgruppen erhoben wurden. Kinder mit Migrationshintergrund zeigten ein signifikant geringeres motorisches Leistungsniveau als Kinder deutscher Abstammung. Zwischen den Gewichtsgruppen (normal, übergewichtig, adipös) und der motorischen Leistung ergab sich bereits bei den Vierjährigen eine systematische Beziehung. Adipöse Kinder zeigten die geringste Leistung ($13,03 \pm 4,3$), normalgewichtige Kinder ($16,16 \pm 4,8$) die höchste Leistung ($p < 0.001$).

Lebensqualität: Die mittlere Lebensqualität aus Sicht der Kinder ergab einen Total-Score von $75,25 \pm 9,03$ (Daten transformiert 0-100). Eltern schätzen die Lebensqualität ihrer Kinder im Durchschnitt mit $77,26 \pm 8,18$ sehr positiv ein. Im Gegensatz zu Publikationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität älterer Kinder und Jugendlicher konnte hier keine systematische Beziehung zwischen Körpergewichtsgruppe und Lebensqualität sowohl aus Sicht der Eltern wie aus Sicht der Kinder nachgewiesen werden. Die niedersächsischen Vorschulkinder berichten selbst über eine ausgesprochen gute Lebensqualität. Diese Einschätzung deckt sich mit der ihrer Eltern.

Folgeuntersuchungen nach 12 und 24 Monaten:

Bei der Gegenüberstellung der Körpermaße der Kontroll- und der Interventionsgruppe zeigte sich nach 12 Monaten ein signifikanter Unterschied. Während der BMI-SDS in der Kontrollgruppe in diesem Zeitraum um 0,09 angestiegen war, ist er in der Interventionsgruppe um 0,04 signifikant gesunken ($p < 0,001$) (Abbildung 1). Dieser positive Effekt blieb auch weitere 12 Monate nach Ende der Unterstützung durch das Studienteam in der ursprünglichen Interventionsgruppe bestehen, d. h. der BMI-SDS sank in dieser Gruppe nochmals signifikant um 0,03 ($p < 0,001$). Bei differenzierter Betrachtung der Daten zeigte sich, dass in der Interventionsgruppe mehr initial übergewichtige Kinder nun normalgewichtig geworden waren als in der Kontrollgruppe.

Im Motorik Test (MOT 4-6) erreichten die Kinder initial einen mittleren Summenwert von $16,10 \pm 4,82$ Punkten (Spanne des Tests: 0-34 Punkte). Nach einem Jahr hatten die Kinder der Interventionsgruppe ihre motorische Leistungsfähigkeit in einem signifikant höherem Umfang als die Kinder der Kontrollgruppe gesteigert (mittlerer Zugewinn 4,19 vs. 2,54 Punkte $p < 0,001$) (Abbildung 2). Dieser günstige Effekt hielt auch über die weiteren 12 Monate nach der Intervention an (mittlerer Zugewinn 2,37 Punkte)

Die mittlere gesundheitsbezogene Lebensqualität aus Sicht der Kinder war zu beiden Untersuchungszeitpunkten mit mittleren Werten von initial $75,3 \pm 9,0$ und nach 12 Monaten $79,8 \pm 12,0$ (0 negativ – 100 positiv) ausgesprochen gut. Ebenfalls zeigte sich hier jeweils kein statistisch bedeutsamer Unterschied zwischen den zwei Studiengruppen und den Zeitpunkten der Untersuchungen. Gleiches konnte für die Einschätzung der Lebensqualität der Kinder durch die Eltern (initial: $77,3 \pm 8,2$ und 12 Monate: $77,6 \pm 8,3$) belegt werden. Auch hier unterschied sich die Lebensqualität der Kinder der Kontrollgruppe nicht von der der Interventionsgruppe.

Schlussfolgerungen

Zu Beginn der Studie waren bereits 11,6 % der 4-jährigen Kinder übergewichtig bzw. adipös. Durch regelmäßige tägliche körperliche Aktivität und den Einsatz des Programms "Gesunde Kindergärten – Fit von klein auf" konnte der BMI-SDS der Interventionsgruppe gegenüber einer Wartekontrollgruppe innerhalb von 12 Monaten signifikant gesenkt werden. Weiterhin kam es zu einer signifikant verbesserten motorischen Leistungsfähigkeit der "Fit von klein auf" -Gruppe. Diese positiven Trends in der Gewichtsentwicklung und der Motorik setzten sich auch weitere zwölf Monate nach Abschluss der Intervention fort. Diese abschließenden Daten der Studie konnten damit zeigen, dass durch regelmäßige in den Alltag der Kindergärten integrierte Bewegungsangebote und Geschicklichkeitsspiele einer übermäßigen Gewichtszunahme bei Vorschulkindern effektiv vorgebeugt werden kann. Das Programm "Gesunde Kindergärten in Niedersachsen – Fit von klein auf" wurde dabei von Erzieherinnen und Erziehern als anregend, instruktiv und hilfreich für die tägliche Arbeit bewertet. Derzeit wird geplant, entsprechende Programmkonzepte zur Prävention von Übergewicht bei Vorschulkindern in das Curriculum der Ausbildung von Erzieherinnen und Erziehern einzubinden.

■ Projektleitung: Lange, Karin (Prof. Dr.); Danne, Thomas (Prof. Dr.), Kinderkrankenhaus auf der Bult; Mitarbeit: Aschemeier, B.; Ziegler, C.; Tewes, A. (Dr. rer. biol. hum.); Marquardt, E.; Sadeghian, E.; Kooperationspartner: BKK Landesverband Niedersachsen/Bremen, Landesvereinigung für Gesundheit Niedersachsen e. V. und 33 niedersächsische Kindergärten; Förderung: BKK Landesverband Niedersachsen/Bremen und Nationales Aktionsforum Diabetes mellitus (NAFDM)

Weitere Forschungsprojekte

Better control in paediatric and adolescent diabetes: working to create Centres of Reference (SWEET)

■ Projektleitung: Danne, Thomas (Prof. Dr.), Kinderkrankenhaus auf der Bult; Kooperationspartner: Lange, Karin (Prof. Dr.), Medizinische Psychologie und pädiatrische Diabeteszentren aus acht weiteren europäischen Ländern; Förderung: Europäische Union

„Hvidore Study Group on Childhood Diabetes“: Internationale Studie zu Therapie, zur Lebenssituation sowie zum somatischen und psychosozialen Outcome bei Kindern mit Typ 1 Diabetes in 21 Ländern weltweit

■ Projektleitung: Hvidore Study Group unter Beteiligung von Lange, Karin (Prof. Dr.), Medizinische Psychologie als Mitglied des Steering Committee; Förderung: NovoNordisk Denmark

Neuaufgabe eines Diabetesschulungsprogramms für Jugendliche mit Typ 1 Diabetes und Akkreditierung durch das Bundesversicherungsamt (BVA) im Rahmen des „DMP Diabetes mellitus Typ 1“

■ Projektleitung: Lange, Karin (Prof. Dr.) Mitarbeit: Saßmann, Heike (Dr. rer. nat.), Medizinische Psychologie; Kooperationspartner: Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie e. V. und Kinderkrankenhaus auf der Bult; Förderung: Roche Diagnostics GmbH

Entwicklung, Evaluation und Akkreditierung eines Diabetesschulungsprogramms zur Insulinpumpentherapie für Jugendliche mit Typ 1 Diabetes

■ Projektleitung: Lange, Karin (Prof. Dr.) Mitarbeit: Laß, Isabel, Medizinische Psychologie; Kooperationspartner: Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie e. V. und Kinderkrankenhaus auf der Bult; Förderung: Roche Diagnostics GmbH

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Stoffwechseleinstellung von jungen Menschen mit Typ 1 Diabetes im Übergang von der pädiatrischen zur internistischen Betreuung

■ Projektleitung: Lange, Karin (Prof. Dr.), Medizinische Psychologie und Danne, Thomas (Prof. Dr.), Kinderkrankenhaus auf der Bult; Förderung: Novo Nordisk Pharma GmbH

„Paediatric Onset-Study“: Eine internationale, multizentrische, prospektive und randomisierte Studie zum Einsatz einer Insulinpumpe in Kombination mit einem „Real-time System“ zur kontinuierlichen Glukosemessung bei neu an Diabetes Typ 1 erkrankten K

■ Projektleitung: Danne, Thomas (Prof. Dr.), Kinderkrankenhaus auf der Bult und Lange, Karin (Prof. Dr.), Medizinische Psychologie; Förderung: Medtronic Europa

Entwicklung und aktueller Stand der Versorgungsstrukturen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes in der Bundesrepublik Deutschland in den Jahren 1993, 1998, 2003 und 2008

■ Projektleitung: Lange, Karin (Prof. Dr.) Mitarbeit: Gocz, Alena (cand. med.), Medizinische Psychologie; Förderung: Aventis Foundation

Entwicklung, Implementierung und Evaluation eines multidisziplinären Behandlungskonzepts für übergewichtige und adipöse Kinder und Jugendliche

■ Projektleitung: Danne, Thomas (Prof. Dr.), Kinderkrankenhaus auf der Bult, Lange, Karin (Prof. Dr.), Medizinische Psychologie und Ziegler, Claudia, Kinderkrankenhaus auf der Bult; Förderung: Krankenkassen

„Frühes Leben braucht starke Eltern“: Multidisziplinäre Schulung für Eltern zu früh geborener Kinder zur kompetenten, eigenverantwortlichen Betreuung in den ersten Lebensjahren

■ Projektleitung: Lange, Karin (Prof. Dr.), Medizinische Psychologie; Kooperationspartner: Neubauer, Achim (Dr. med.), Kinderkrankenhaus auf der Bult (Abteilung Neonatologie) und Wachtendorf, Michael - Kinderkrankenhaus auf der Bult (Sozialpädiatrisches Zentrum); Förderung: Runder Tisch, Kostenträger

Vergleich der Effekte einer Intervallrehabilitation mit denen einer konventionellen Rehabilitation bei der Behandlung von erwerbsfähigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

■ Projektleitung: Ernst, Gundula (Dr. rer. biol. hum.), Medizinische Psychologie und Hübner, Peter (Dr. med.), Klinik Niederrhein, Bad Neuenahr-Ahrweiler; Förderung: Rehabilitations-Forschungsnetzwerk der Deutschen Rentenversicherung Rheinland (Refonet)

„Ressource Familie“: Entwicklung und Evaluation eines Trainings zur Stärkung der Erziehungskompetenz von Eltern mit an Diabetes Typ 1 erkrankten Kindern

■ Projektleitung: Saßmann, Heike (Dr. rer. nat.), Lange, Karin (Prof. Dr.), Medizinische Psychologie; Kooperationspartner: in Kooperation mit dem Kinderkrankenhaus auf der Bult Hannover; Förderung: Menarini-Projektförderung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG)

Kosten der Adipositas bei Diabetes

■ Projektleitung: von Lengerke, Thomas (Dr. phil.), Medizinische Psychologie; Kooperationspartner: Happich, Michael (Dr. rer. oec.), Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, und IGES Institut für Gesundheits- und Sozialforschung GmbH, Berlin; Förderung: Lilly Deutschland GmbH

Psychische Determinanten gesundheitsrelevanten Verhaltens: Hintergrund, Konstrukte und Instrumente (Expertise für das Robert Koch-Institut)

■ Projektleitung: von Lengerke, Thomas (Dr. phil.), Medizinische Psychologie; Förderung: Robert Koch-Institut

Untersuchung von neuropsychologischen Beeinträchtigungen in der Behandlung von malignen hämatologischen Erkrankungen

■ Projektleitung: Kruse, Margitta, Hämatologie und Onkologie, Ernst. Gundula (Dr. rer. biol. hum), Medizinische Psychologie im Rahmen der Multicenter-Studie unter Federführung von Koch, Uwe (Prof. Dr. Dr.), UKE der Universität Hamburg; Förderung: José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

Originalpublikationen

Danne T, Lange K. Peer support and positive results in Germany - repeating success at my Camp D. *Diabetes Voice* 2008;53(Special Issue):23-24

Danne T, Lange K, Kordonouri O. Real-Time Glucose Sensors in Children and Adolescents with Type-1 Diabetes. *Horm.Res.* 2008;70(4):193-202

Geyer S, Noeres D, Mollova M, Sassmann H, Prochnow A, Neises M. Does the occurrence of adverse life events in patients with breast cancer lead to a change in illness behaviour? *Support.Care Cancer* 2008;16(12):1407-1414

Happich M, Mook J, Lengerke T. Health State Valuation Methods and Reference Points: the Case of Tinnitus. *Value in Health* 2009;12(1):88-95

Jilg L, Dettmer B, Vaske B, Schneller T. Die Wirkungen von Ablenkung und hypnotischen Verfahren bei der zahnärztlichen Behandlung von Kindern. *Oralprophylaxe Kinderzahnheilkunde* 2008;30(2):84-88

Lange K. Diabetesschulung in der Pädiatrie: Vorbereitung auf eine anspruchsvolle Lebensaufgabe. *Diabetologie* 2008;4(5):348-354

Lange K. The DAWN verdict on diabetes support in schools: could do better. *Diabetes Voice* 2008;53(Special Issue):14-19

Lange K, Walte K, von Schütz W. Rezidivierende Hypoglykämien bei einer Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2008;18:31-34

Schneller T, Linke AK, Pogodalla C. Evaluation von Materialien der Jugendkommunikationskampagne „be-küssed“ der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Jugendzahnpflege (DAJ e.V.). *DAJ-Infos spezial* 2008;1(Special Issue):45-54

Übersichtsarbeiten

Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, Petrak F. Psychosoziales und Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2008;3(S2):168-174

Lange K. Schulung bei Diabetes mellitus Typ 1. *Prävent. Rehabil.* 2008;20(1):29-30

Lange K. Psychologische Aspekte des Diabetes in Kindheit und Adoleszenz. *Psychosom Konsiliarpsychiatr* 2008;2(3):123-130

Meyer U, Lange K. Schulungsprogramm für Kinder und Jugendliche mit PKU - PKU gut erklären. *Prävent. Rehabil.* 2008;20(1):31-33

Saßmann H. "...Vater sein dagegen sehr" – wenn das Kind Diabetes hat. *Diabetes-Eltern-Journal* 2008;1(2):10-11

Buchbeiträge, Monografien

Lange K. Patientenmotivation und -schulung: Schulungen für chronisch Kranke. In: Reichelt H, Weigeldt U, Deutscher Hausärzterverband, AOK Bundesverband. [Hrsg.]: *Hausarzt Handbuch: DMP in der Praxis; das Handbuch zur Behandlung von chronisch kranken Patienten in der Hausarztpraxis.*-München: MED. KOMM., 2008.-S.37-40

Lengerke T, Wolfenstetter SB, John J. Adipositasassoziierte Versorgungsanspruchnahme und Krankheitskosten in Deutschland. In: Hilbert A, Dabrock P, Rief W. [Hrsg.]: *Gewichtige Gene: Adipositas zwischen Prädisposition und Eigenverantwortung.*-Bern: Huber, 2008.-S.83-101

Schneller T, Linke AK, Pogodalla C. Evaluation von Materialien der Jugendkommunikationskampagne „be-küssed“ der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Jugendzahnpflege: Abschlussbericht.-Bonn: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Jugendzahnpflege (DAJ e.V.), 2008.- 39 S.

Abstracts

2008 wurden 21 Abstracts publiziert.

Promotionen

Dettmer, Brigitte (Dr. med. dent.): Die sedierende Wirkung von hypnotischen Texten und Geschichten zur Entspannung, Stressreduktion und zum Angstabbau bei Kindern in der zahnärztlichen Praxis.

Jilg, Levin (Dr. med. dent.): Die sedierende Wirkung von hypnotischen Texten und Geschichten zur Entspannung, Stressreduktion und zum Angstabbau bei Kindern in der zahnärztlichen Praxis.

Kleine, Tina (Dr. med.): Strukturierte initiale Diabetesschulung für Eltern von Kindern mit Typ-1-Diabetes: Eine multizentrische Studie zur Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität.

Voss, Mareike (Dr. med.): Entwicklungsneurologische Langzeitprognose von Frühgeborenen mit extrem niedrigem Geburtsgewicht: Prognostische Validität der „Münchener Funktionellen Entwicklungsdiagnostik“ (MFED 2/3).

Wömpner, Arndt (Dr. med. dent.): Die Zahnmedizinische Fachassistentin (ZMF): Aufstiegsfortbildung, Arbeitszufriedenheit und Prophylaxeumsetzung - ein Ländervergleich.

Wissenschaftspreise

Lange, Karin (Prof. Dr.): Menarini-Projektförderung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) für das Projekt „Ressource Familie - Eltern von Kindern mit Typ-1-Diabetes in ihrer krankheitsbezogenen Erziehungskompetenz strukturiert stärken“.

Saßmann, Heike: Menarini-Projektförderung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) für das Projekt „Ressource Familie - Eltern von Kindern mit Typ-1-Diabetes in ihrer krankheitsbezogenen

Erziehungskompetenz strukturiert stärken“.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Lange, Karin (Prof. Dr.): Mitglied der Leitlinienkommission „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kinder und Jugendalter“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG); Mitglied der Leitlinienkommission „Psychosoziales und Diabetes mellitus“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG); Mitglied im Steering Committee der Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes (weltweite Studie mit pädiatrischen Diabeteszentren aus 21 Ländern).

von Lengerke, Thomas (Dr. phil.): Mitglied des Vorstandes (Schatzmeister) der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Soziologie (DGMS).

Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Soziologie

■ Leiter: Prof. Dr. Siegfried Geyer

Tel.: 0511 / 532-5579 • E-Mail: geyer.siegfried@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/med_soziologie.html

Forschungsprofil

Das zentrale Thema der Medizinischen Soziologie Hannover ist die Rolle sozialer Faktoren bei Ausbruch und Verlauf von Krankheiten. Der in der Medizinischen Soziologie verankerte Forschungsverbund 'Prävention und Rehabilitation für Mütter und ihre Kinder' führt Evaluationsstudien zur Effektivität von Vorsorge- und Rehabilitationsmaßnahmen durch und betreibt Grundlagenforschung zur Mütter- und Kindergesundheit.

Im Rahmen des Themenschwerpunktes 'Rolle sozialer Faktoren bei Ausbruch und Verlauf von Krankheiten' werden seit Ende der 1990er Jahre die Auswirkungen sozialstruktureller Merkmale auf chronische Krankheiten anhand von Daten einer Krankenkasse untersucht. Diese Studien wurden international publiziert und führten zu Kooperationen mit ausländischen Forscherinnen und Forschern.

Die Auswirkungen gesundheitlicher Beeinträchtigungen im Kindesalter auf Lebenschancen im Erwachsenenalter zielen auf die umgekehrte Kausalrichtung. In Zusammenarbeit mit der Abteilung Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin wurde eine erste querschnittlich angelegte Studie zu dieser Thematik abgeschlossen, die nun durch eine von der DFG geförderten Verlaufsstudie erweitert wird.

Neben sozialstrukturellen Faktoren werden die Auswirkungen chronischer und akuter Belastungen auf Ausbruch und Verlauf von Krankheiten untersucht. Bisher durchgeführte Arbeiten beziehen sich auf Zusammenhänge zwischen belastenden Ereignissen und Mammakarzinom sowie Herzinfarkt und auf die gesundheitlichen Konsequenzen von lebensverändernden Ereignissen im Alter.

Im Rahmen des Forschungsverbundes 'Prävention und Rehabilitation für Mütter und Kinder' werden seit 1996 Evaluationsstudien in mütterspezifischen Vorsorge- und Rehabilitationseinrichtungen durchgeführt. Den Schwerpunkt in den ersten Jahren bildeten Evaluationen der Struktur-, Prozess- und insbesondere der Ergebnisqualität der Einrichtungen. Die Ergebnisse werden zur Optimierung der Versorgungsangebote in der Rehabilitation verwendet. Ab 2004 liegt ein zweiter Fokus auf den wissenschaftlichen Analysen zur Frauen- und Kindergesundheit im Rahmen eines familienmedizinischen Ansatzes. Im Rahmen des Forschungsverbunds werden über die Evaluation hinaus methodische Entwicklungsarbeiten durchgeführt.

Parallel zu den beiden Schwerpunkten werden Forschungsmethoden themenbezogen entwickelt, sofern die benötigten Verfahren nicht vorliegen oder nicht ausgereift sind. Dies bezieht sich auf kognitive Verfahren zur Testung von Fragebögen, auf die Entwicklung von Instrumenten sowie auf die Weiterentwicklung bereits existierender, aber nicht ausgereifter Verfahren (Bedford College Coping Inventory- COPI).

Forschungsprojekte

Wie gehen Eltern von Kindern mit angeborenem Herzfehler mit der Erkrankung ihrer Kinder um?

Etwa eines von 100 Kindern kommt mit einem Herzfehler auf die Welt. Mit der Erkrankung und der Operation sind für die Eltern psychische und zeitliche Belastungen verbunden, da dies eine lebensbedrohliche Situation darstellt, die Behandlung meist im jungen Alter stattfindet und ein längerer Krankenhausaufenthalt damit einhergeht. Es ist anzunehmen, dass die elterlichen Belastungen nach der Operation nicht komplett verschwinden, da bei einem angeborenen Herzfehler lebenslange Prävention ein wichtiger Faktor in der Gesunderhaltung ist und im Alltag Probleme entstehen können, die aus der Krankheit resultieren.

Bislang gibt es nur wenige Studien zu den Auswirkungen solcher Situationen auf die betroffenen Eltern. Arbeiten zu den Auswirkungen elterlicher Reaktionen auf den Krankheitsverlauf des Kindes sind bisher nicht erschienen. Die Arbeiten sind primär darauf ausgerichtet, Merkmale der Eltern von Kindern mit angeborenen Herzfehlern zu untersuchen, in keiner Studie wurden jedoch Effekte der betrachteten Merkmale auf den Krankheitsverlauf der Kinder untersucht.

In dieser Studie erfolgt eine Konzentration auf die Mütter, da diese die meiste Zeit mit den Kindern verbringen und so die Auswirkungen am ehesten erfahren.

Es ist davon auszugehen, dass die Mütter einen unterschiedlichen Wissensstand in Bezug auf krankheitsbezogene Aspekte haben. Da dieses Verständnis für die weitere Behandlung und die Anpassung an das Alltagsleben entscheidend ist, wird untersucht, ob das krankheitsbezogene Wissen auch mit Unterschieden im Krankheitsverlauf einher geht.

Das mütterliche Wissen zu angeborenen Herzfehlern wird mit Hilfe des Leuven Fragebogens erfasst, der im Rahmen der Studie an Kinder angepasst wurde. Um den Krankheitsverlauf der Kinder festzustellen, werden zwei, sechs und zwölf Monate nach der Operation kardiologische Tests durchgeführt.

Neben dem Wissen werden sich die Mütter im Hinblick auf die Strategien der Bewältigung unterscheiden. In diesem Zusammenhang wird untersucht, ob die Schwere des Herzfehlers einen Einfluss auf das Bewältigungsverhalten hat und ob sich Unterschiede im Bewältigungsverhalten auf den Krankheitsverlauf oder auf die Entwicklung des Kindes auswirken.

Das Bewältigungsverhalten wird mit Hilfe einer Weiterentwicklung des Bedford Coping Inventory erfasst, die Entwicklung des Kindes durch die Bayley Scales of Infant Development II.

Gegenwärtig läuft der erste Erhebungszeitpunkt, und ab April 2009 werden die im letzten Jahr erstmals untersuchten Mütter und Kinder erneut kontaktiert. Es ist vorgesehen 190 Kinder und Eltern zunächst in einem Einjahres-Follow-Up zu untersuchen, langfristig sollen die Studie bis zum Übergang der Kinder in die weiterführende Schule fortgeführt werden.

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried (Prof. Dr. phil.), Armin Wessel (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wessel, Armin (Prof. Dr. med.) Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Der Einfluß sozialer Faktoren beim Verlauf des Mammakarzinoms: Eine Langzeitstudie über 10 Jahre

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried (Prof. Dr.), Medizinische Soziologie Neises, Mechthild (Prof. Dr. Dr.), Psychosomatik; Kooperationspartner: Klinikum Nordstadt, Gynäkologische Klinik der Henriettenstiftung, Gynäkologische Klinik der MHH; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft bis 2005

Soziale Ungleichheiten beim Auftreten und dem Verlauf von Krankheiten- Analysen mit Daten einer gesetzlichen Krankenkasse

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried (Prof. Dr.), Medizinische Soziologie

Originalpublikationen

Geyer S. Einzelindikator oder Index? Masse sozialer Differenzierung im Vergleich. Gesundheitswesen 2008;70(5):281-288

Geyer S. Social inequalities in the incidence and case fatality of cancers of the lung, the stomach, the bowels, and the breast. Cancer Causes Control 2008;19(9):965-974

Geyer S, Noeres D, Mollova M, Sassmann H, Prochnow A, Neises M. Does the occurrence of adverse life events in patients with breast cancer lead to a change in illness behaviour? Support.Care Cancer 2008;16(12):1407-1414

Geyer S, Zoega M, Norozi K, Kempa A, Buchhorn R, Wessel A. Study participation and nonresponse in a population of adolescents and adults with operated congenital heart disease (GUCH patients). Congenit Heart Dis. 2008;3(1):26-32

Norozi K, Buchhorn R, Wessel A, Bahlmann J, Raab B, Geyer S, Kuehne T, Beibei L, Werdan K, Loppnow H. Beta-blockade does not alter plasma cytokine concentrations and ventricular function in young adults with right ventricular dysfunction secondary to operated congenital heart disease. Circ.J. 2008;72(5):747-752

Sperlich S. Zusammenhänge zwischen der Soziallage, Empowermentprozessen und der Entwicklung psychischer Gesundheit. Gesundheitswesen 2008;70:779-790

Sperlich S, Arnhold-Kerri S, Engelke S, Noeres D, Collatz J, Geyer S. Konstruktion eines Fragebogens zur Erfassung von Gratifikationskrisen im Tätigkeitsfeld Haushalt und Familie. Psychother. Psychosom.Med.Psychol. 2008;DOI: 10.1055/s-2008-1067386

Übersichtsarbeiten

Geyer S. Sozialstruktur und Krankheit : Analysen mit Daten der gesetzlichen Krankenversicherung. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2008;51(10):1164-1172

Geyer S. Soziale Ungleichheit und Inanspruchnahme von Gesundheitsdienstleistungen. Public Health Forum 2008;16(59):24.e1-24.e3

Buchbeiträge, Monografien

Geyer S. Ein-, Zwei- oder Mehrklassenmedizin? Soziale Ungleichheiten in der gesundheitlichen Versorgung. In:Weber A. [Hrsg.]:Gesundheit – Arbeit – Rehabilitation. Festschrift für Wolfgang Slesina.-Regensburg:Roderer, 2009.-S.136-146

Geyer S. Empirie und Erklärung gesundheitlicher Ungleichheiten : die Praxis empirischer Forschung zu gesundheitlichen Ungleichheiten und ihre theoretischen Implikationen. In: Bauer U, Bittlingmayer UH, Richter M. [Hrsg.]: Health Inequalities : Determinanten und Mechanismen gesundheitlicher Ungleichheit.-1. Aufl.-Wiesbaden: VS, Verl. für Sozialwiss., 2008.-S.125-142

Geyer S. Teaching Medical Sociology in Germany. In: Piatkowsky W, Plonka-Syroka B. [Hrsg.]: Socjologia i antropologia medycyny w dzialaniu.-Wroclaw: Arboretum, 2008.-S.165-176

Geyer S. Ricerca empirica e spiegazione delle disuguaglianze sociali in rapporto alla salute e alla malattia: aspetti metodologici e teorici. In: Tognetti Bordogna M. [Hrsg.]: Disuguaglianze di salute e immigrazione.-Milano: Angeli, 2008.-S.31-44-(Politiche migratorie; 40)

Geyer S. Réduire les inégalités sociales de santé en Allemagne: les mesures et leur succès. In: Niewiadomski C, Aiach P. [Hrsg.]: Lutter contre les inégalités sociales de santé: politiques publiques et pratiques professionnelles.-Rennes: Presses de l'EHESP, 2008.-S.161-170

Geyer S, Norozi K, Wessel A, Zoege M. Lebenschancen nach der Operation angeborener Herzfehler: Kann die medizinische Versorgung zur Reduzierung gesundheitlich determinierter Ungleichheit beitragen? In: Tiesmeyer K. [Hrsg.]: Der blinde Fleck : Ungleichheiten in der Gesundheitsversorgung.-1. Aufl.-Bern: Huber, 2008.-S.77-89

Löbl A. Die Wirksamkeit staatlicher Förderung am Beispiel des Elterngeldes: wie relevant sind internalisierte Geschlechtsrollen-Stereotype?-Saarbrücken: vdm-Verl., 2008.-S.128 S.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Geyer, Siegfried (Prof. Dr.): Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des „Centro di Ricerca Interdipartimentale sui Sistemi Sanitari e le Politiche di Welfare“ der Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro/ Italien; Gutachter der Stiftung Deutsche Krebshilfe in Schwerpunktförderprogrammen.

Abstracts

2008 wurden 6 Abstracts publiziert.

Institut für Biometrie

- **Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. Hartmut Hecker** (bis 31.03.08)
- **Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. Herbert K. Matthies** (ab 01.04.08 bis 14.09.09)
- **Direktor: Prof. Dr. Armin Koch** (ab 15.09.08)
Tel.: Tel.: 0511 / 532-4419 • E-Mail: Koch.Armin@MH-Hannover.de • www.mh-hannover.de

Forschungsprofil

Das Institut für Biometrie deckt alle Bereiche der biometrischen Begleitung der Planung, Durchführung, Auswertung, Interpretation und Publikation von wissenschaftlichen Arbeiten in der Medizin ab. Durch die biometrische Betreuung von Rund 305 Doktorarbeiten und wissenschaftlichen Projekten der Studenten und Forscher der Hochschule leistet die Biometrie einen Beitrag dazu, dass Forschungsprojekte mit geeigneten statistischen Modellen bearbeitet werden. Dabei führt die Auswahl geeigneter statistischer Verfahren häufig zu eigenständigen wissenschaftlichen Fragestellungen in der Biometrie.

Forschungsschwerpunkt des Instituts ist die Methodik klinischer Studien: Im Rahmen der translationalen Forschungsschwerpunkte der Hochschule, im klinischen Studienzentrum KS-MHH und dem integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB-Tx), unterstützt das Institut die Protokollentwicklung für alle Arten von klinischen Studien. Forschungsschwerpunkt hier ist Prüfung der Eignung von statistischen Verfahren in den verschiedenen Anwendungssituationen und die Entwicklung von optimalen Prinzipien zur Versuchsplanung. Zusätzlich bringen sich die Projektbiometriker in alle Aspekte der Versuchsdurchführung und Auswertung bis hin zur Publikation ein.

Das Institut beteiligt sich an der durch das klinische Studienzentrum organisierten Lehre für Prüfärzte und anderes Studienpersonal, entwickelt aber auch ein Lehrangebot für die anderen Forschungsbereiche der Medizinischen Hochschule.

Frau Birgitt Wiese ist für die biometrische Begleitung zweier Kompetenznetze verantwortlich.

Im vergangenen Jahr haben sich Frau Birgitt Wiese und Herr Frank Biertz am Auswahlverfahren für ein internetbasiertes System zur Datenerfassung in klinischen Studien beteiligt.

Frau Dr. Cornelia Frömke und Herr Andreas Hahn arbeiten an der Entwicklung einer Vorlage für ein Protokoll für klinische Studien und an der Aufstellung von SOPs für die verschiedenen Verantwortlichkeiten der Biometrie im Rahmen klinischer Studien in der Zusammenarbeit mit dem klinischen Studienzentrum KS-MHH der Medizinischen Hochschule.

Forschungsprojekte

Pan-European Trials in Adjuvant Colon Cancer (PETACC-2): IT, Entwicklung electronic data capturing-System, Datenmanagement und Auswertung

■ Projektleitung: F. Biertz; Förderung: Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie AIO, Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie CAO; EORTC, TTD, FFCD

Neonatal Estimation Of Brain Damage Risk And Identification of Neuroprotectants (NEOBRAIN): Entwicklung electronic data capturing-System, Datenmanagement

■ Projektleitung: F. Biertz, Prof. Dr. H. Hecker; Förderung: Perinatale Infektionsepidemiologie (MHH, Prof. Dr. Olaf Dammann)

Relapsed AML: A randomised phase III study on treatment of children and adolescents with refractory of acute myeloid leucemia: Internet-Randomisierung

■ Projektleitung: F. Biertz; Förderung: Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (MHH, Dr. Martin Zimmermann)

Epidemiologische Daten zum MRSA-Status von Patienten mit Mehrfach-Krankenhausaufenthalt: Datenmanagement, Auswertung

■ Projektleitung: F. Biertz; Kooperationspartner: Medizinische Mikrobiologie (Prof. Dr. Frauke Mattner)

Krankheitsbezogene Fehlverordnungen bei älteren hausärztlichen Patienten: Teilprojekt Auswertung, Publikationsunterstützung

■ Projektleitung: F. Biertz; Kooperationspartner: MHH, Institut für Allgemeinmedizin (Prof. Dr. Eva Hummers-Pradier, Peter Mand)

Aufbau einer 12-Kanal-EKG-Datenbank für Holter-Validierung (inklusive Schlagbefundung und Eventerkennung)

■ Projektleitung: R. Fischer; Kooperationspartner: Klinikum Großhadern München (Dr. S. Kääb); Förderung: Biosigna-Institut München (Dr. T. Zywiets)

Betreuung zweier EKG-Aufnahmesysteme in der Kardiologie der MHH durch a) Anpassung der bestehenden Software (z.B. für die Einbindung in MHH-Domäne), b) Beratung und Support bei Problemen (z.B. beschleunigter Zugriff auf archivierte Daten), c) wöchentliches Backup der aufgenommenen Daten sowie Kontrolle der Log-Dateien und d) Hilfe beim Einsatz eines Reservesystems bei Ausfall eines Rechners

■ Projektleitung: R. Fischer; Kooperationspartner: MHH, Kardiologie (Dr. G. Klein, Dr. P. Lippolt)

Erweiterung/Verbesserung eines Algorithmus für die Langzeit-EKG-Auswertung in den Bereichen Wellenerkennung, Schlagtypisierung, Eventerkennung und Qualitäts-Bewertung der aufgenommenen Daten

■ Projektleitung: R. Fischer; Förderung: Biosigna-Institut München (Dr. T. Zywiets)

SFB587 Die Immunreaktion der Lunge bei Infektion und Allergie, Teilprojekt B9 Mechanismen der Beeinflussung der allergischen Entzündung beim Asthma durch Umweltschadstoffe – Biometrische Planung und Auswertung

■ Projektleitung: Dr. C. Frömke; Förderung: ITEM (Prof. Dr. Krug, Dr. Schaumann)

Vergleichende Untersuchungen zu Akupunktur und Autogenem Training bei der Behandlung der Rheumatoiden Arthritis – Biometrische Betreuung

■ Projektleitung: Dr. L. Hoy, Prof. H. Hecker; Förderung: MHH, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin (Dr. M. Bernateck)

Untersuchungen zu Reinigungstechniken bei der Wurzelkanalbehandlung von Zähnen – Biometrische Begleitung

■ Projektleitung: Dr. L. Hoy, Prof. H. Hecker; Förderung: MHH, Klinik für Zahnerhaltung und Parodontologie (Dr. P. Putzer)

Retrospektive Analyse von Risikofaktoren bei koronaren arteriellen Bypassoperationen – Biometrische Begleitung

■ Projektleitung: Dr. L. Hoy, Prof. H. Hecker; Förderung: MHH, Klinik für Herz- Thorax- Transplantations- und Gefäßchirurgie (Dr. N. Khaladj)

Untersuchungen zur Verlängerung der suprarenalen Klemmzeit in der abdominalen Aorten Chirurgie – Biometrische Begleitung

■ Projektleitung: Dr. L. Hoy, Prof. H. Hecker; Förderung: MHH, Klinik für Herz- Thorax- Transplantations- und Gefäßchirurgie (Dr. M. Pichlmaier)

Untersuchungen zu neuen Beatmungstechniken in der Anästhesiologie – Biometrische Begleitung

■ Projektleitung: Dr. L. Hoy, Prof. H. Hecker; Förderung: MHH, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin (Dr. M. Winterhalter)

Kompetenznetz Degenerative Demenzen: Früherkennung, natürlicher Verlauf und Versorgungsaufwand der degenerativen Demenz in der hausärztlichen Versorgung: Teilprojekt IT-Management und Biometrie

■ Projektleitung: B. Wiese, Mitarbeiter: J. Prokein, S. Steinmann; Förderung: BMBF

Kompetenznetz Degenerative Demenzen: Inanspruchnahme und Kosten der ärztlichen und pflegerischen Versorgung von Patienten mit degenerativer Demenz in der GKV

■ Projektleitung: B. Wiese, Mitarbeiter: J. Prokein, S. Steinmann; Förderung: BMBF

Komorbidität und Multimorbidität in der hausärztlichen Versorgung – Multimorbiditäts-muster in der hausärztlichen Versorgung – eine prospektive Beobachtungsstudie

■ Projektleitung: B. Wiese; Förderung: BMBF

Verbesserung der medizinischen Versorgung multimorbider Patienten mithilfe des Chronic Care Modells - Pilotierung einer cluster-randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie

■ Projektleitung: B. Wiese; Förderung: BMBF

Design of new probiotic products for use by the pharmaceutical and veterinary industry - application of statistical methods (Kooperation: Centro de Referencia para Lactobacilos CERELA – CONICET in Tucuman, Argentinien)

■ Projektleitung: B. Wiese; Förderung: Internationales Büro des BMBF

Simvastatin bei leichter kognitiver Störung: Eine randomisierte klinische Studie

■ Projektleitung: B. Wiese; Förderung: BMBF

Optimierung der berufsübergreifenden Kooperation von Hausärzten und ambulanten Pflegediensten in der ambulanten Versorgung von Demenzkranken (KOVERDEM)

■ Projektleitung: B. Wiese, Mitarbeiter: J. Prokein, S. Steinmann; Förderung: BMG

Originalpublikationen

Ayerle GM, Hecker H, Frömke C, Hillemanns P, Gross MM. Zusammenhänge zwischen Anwesenheit der Hebamme, Interventionen und dem Outcome der Geburt. Z.Geburtshilfe Neonatol. 2008;212(5):176-182

Bernateck M, Becker M, Schwake C, Hoy L, Passie T, Parlesak A, Fischer MJ, Fink M, Karst M. Adjuvant auricular electroacupuncture and autogenic training in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. Auricular acupuncture and autogenic training in rheumatoid arthritis. Forsch. Komplementmed 2008;15(4):187-193

Bock O, Höftmann J, Theophile K, Hussein K, Wiese B, Schlue J, Kreipe H. Bone morphogenetic proteins are overexpressed in the bone marrow of primary myelofibrosis and are apparently induced by fibrogenic cytokines. Am.J.Pathol. 2008;172(4):951-960

Buesche G, Teoman H, Wilczak W, Ganser A, Hecker H, Wilkens L, Göhring G, Schlegelberger B, Bock O, Georgii A, Kreipe H. Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia 2008;22(2):313-322

- David S, Kümpers P, Seidler V, Biertz F, Haller H, Fliser D. Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease stage 5 on haemodialysis. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2008;23(4):1370-1377
- Fischer MJ, Riedlinger K, Hoy L, Gutenbrunner C, Bernateck M. Abhängigkeit von extrakranieller Schmerzlokalisierung und Dysfunktionen im kranio-mandibulären System. *Manuelle Medizin* 2008;1-6
- Fischer R, Sinner MF, Petrovic R, Tarita E, Kääh S, Zywiets TK. Testing the Quality of 12 Lead Holter Analysis Algorithms. *Comp. cardiol.* 2008;35:453-456
- Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, Douillard JY, Hecker H, Stephens RJ, Maughan TS, Van Cutsem E, Rougier P, Mitry E, Schubert U, Köhne CH. Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. *J.Clin. Oncol.* 2008;26(9):1443-1451
- Gwinner W, Hinzmann K, Erdbruegger U, Scheffner I, Bröcker V, Vaske B, Kreipe H, Haller H, Schwarz A, Mengel M. Acute Tubular Injury in Protocol Biopsies of Renal Grafts: Prevalence, Associated Factors and Effect on Long-Term Function. *Am.J.Transplant.* 2008;8(8):1684-1693
- Haeseler G, Karst M, Foadi N, Gudehus S, Roeder A, Hecker H, Dengler R, Leuwer M. High-affinity blockade of voltage-operated skeletal muscle and neuronal sodium channels by halogenated propofol analogues. *Br.J.Pharmacol.* 2008;155(2):265-275
- Hertz S, Rothamel T, Skawran B, Giere C, Steine-mann D, Flemming P, Becker T, Flik J, Wiese B, Soudah B, Kreipe H, Schlegelberger B, Wilkens L. Losses of chromosome arms 4q, 8p, 13q and gain of 8q are correlated with increasing chromosomal instability in hepatocellular carcinoma. *Pathobiology* 2008;75(5):312-322
- Hooman N, Rifai K, Hadem J, Vaske B, Philipp G, Priess A, Klempnauer J, Tillmann HL, Manns MP, Rosenau J. Antibody to hepatitis B surface antigen trough levels and half-lives do not differ after intravenous and intramuscular hepatitis B immunoglobulin administration after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14(4):435-442
- Illsinger S, Lücke T, Vaske B, Schmidt KH, Bohnhorst B, Das AM. Developmental changes of oxalate excretion in enterally fed preterm infants. *J.Inherit.Metab.Dis.* 2009;32(1):102-108
- Jilg L, Dettmer B, Vaske B, Schneller T. Die Wirkungen von Ablenkung und hypnotischen Verfahren bei der zahnärztlichen Behandlung von Kindern. *Oralprophylaxe Kinderzahnheilkunde* 2008;30(2):84-88
- Kaduszkiewicz H, Wiese B, van den Bussche H. Self-reported competence, attitude and approach of physicians towards patients with dementia in ambulatory care: results of a postal survey. *BMC Health Serv.Res.* 2008;8:54
- Khaladj N, Shrestha M, Meck S, Peterss S, Kamiya H, Kallenbach K, Winterhalter M, Hoy L, Haverich A, Hagl C. Hypothermic circulatory arrest with selective antegrade cerebral perfusion in ascending aortic and aortic arch surgery: a risk factor analysis for adverse outcome in 501 patients. *J.Thorac. Cardiovasc.Surg.* 2008;135(4):908-914
- Khaladj N, Shrestha M, Peterss S, Kutschka I, Strueber M, Hoy L, Haverich A, Hagl C. Isolated surgical aortic valve replacement after previous coronary artery bypass grafting with patent grafts:

- is this old-fashioned technique obsolete? *Eur. J.Cardiothorac.Surg.* 2009;35(2):260-264
- Khaladj N, Teebken OE, Hagl C, Wilhelmi MH, Tschan C, Weissenborn K, Lichtinghagen R, Hoy L, Haverich A, Pichlmaier M. The Role of Cerebrospinal Fluid S100 and Lactate to Predict Clinically Evident Spinal Cord Ischaemia in Thoraco-abdominal Aortic Surgery. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 2008;36(1):11-19
- Kümpers P, Koenecke C, Hecker H, Hellpap J, Horn R, Verhagen W, Buchholz S, Hertenstein B, Krauter J, Eder M, David S, Göhring G, Haller H, Ganser A. Angiopietin-2 predicts disease-free survival after allogeneic stem-cell transplantation in patients with high-risk myeloid malignancies. *Blood* 2008;112(5):2139-2148
- Mattner F, Bitz F, Goedecke M, Viertel A, Kuhn S, Gastmeier P, Mattner L, Biertz F, Heim A, Henke-Gendo C, Engelmann I, Martens A, Strüber M, Schulz TF. Adverse effects of rabies pre- and post-exposure prophylaxis in 290 health-care-workers exposed to a rabies infected organ donor or transplant recipients. *Infection* 2007;35(4):219-224
- Meyer A, Dörk T, Bogdanova N, Brinkhaus MJ, Wiese B, Hagemann J, Serth J, Bremer M, Baumann R, Karstens JH, Machtens S. TGFB1 gene polymorphism Leu10Pro (c.29T>C), prostate cancer incidence and quality of life in patients treated with brachytherapy. *World J.Urol.* 2008;DOI: 10.1007/s00345-008-0354-0
- Mohammadi B, Schedel I, Graf K, Teiwes A, Hecker H, Haameijer B, Scheinichen D, Piepenbrock S, Dengler R, Bufler J. Role of endotoxin in the pathogenesis of critical illness polyneuropathy. *J.Neurol.* 2008;255(2):265-272
- Ohlmeier MD, Peters K, Te Wildt BT, Zedler M, Ziegenbein M, Wiese B, Emrich HM, Schneider U. Comorbidity of Alcohol and Substance Dependence with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Alcohol Alcohol.* 2008;43(3):300-304
- Pichlmaier M, Hoy L, Wilhelmi M, Khaladj N, Haverich A, Teebken OE. Renal perfusion with venous blood extends the permissible suprarenal clamp time in abdominal aortic surgery. *J.Vasc. Surg.* 2008;47(6):1134-1140
- Putzer P, Hoy L, Günay H. Highly concentrated EDTA gel improves cleaning efficiency of root canal preparation in vitro. *Clin.Oral Investig.* 2008;12(4):319-324
- Rahe-Meyer N, Winterhalter M, Hartmann J, Pattison A, Hecker H, Calatzis A, Solomon C. An Evaluation of Cyclooxygenase-1 Inhibition Before Coronary Artery Surgery: Aggregometry Versus Patient Self-Reporting. *Anesth.Analg.* 2008;107(6):1791-1797
- Ruschulte H, Franke M, Gastmeier P, Zenz S, Mahr KH, Buchholz S, Hertenstein B, Hecker H, Piepenbrock S. Prevention of central venous catheter related infections with chlorhexidine gluconate impregnated wound dressings: a randomized controlled trial. *Ann.Hematol.* 2009;88(3):267-272
- Schmidt P, Hörmansdörfer C, Staboulidou I, Seydel J, Vaske B, Brocker K, Hillemanns P. Gesundheitsökonomische Aspekte des Downsyndrom-Screenings. *Geburtsh Frauenheilk* 2008;68(01):69-76
- Schreiber O, Steinwede K, Ding N, Srivastava M, Maus R, Länger F, Prokein J, Ehlers S, Welte T, Gunn MD, Maus UA. Mice That Overexpress CC Chemokine Ligand 2 in Their Lungs Show Increased Protective Immunity to Infection with Mycobacterium bovis Bacille Calmette-Guerin. *J.Infect.Dis.* 2008;198(7):1044-1054
- Schubert S, Kamino K, Böhm D, Adham I, Engel W, von Wasielewski R, Moharreggh-Khiabani D, Mau-

ceri G, Vaske B, Meinhardt A, Schöner A, Gonzalez-Fassrainer D, Schmidtke J. TSPY Expression Is Variably Altered in Transgenic Mice with Testicular Feminization. *Biol.Reprod.* 2008;79(1):125-133

Skawran B, Steinemann D, Becker T, Buurman R, Flik J, Wiese B, Flemming P, Kreipe H, Schlegelberger B, Wilkens L. Loss of 13q is associated with genes involved in cell cycle and proliferation in dedifferentiated hepatocellular carcinoma. *Mod. Pathol.* 2008;21(12):1479-1489

Solomon C, Winterhalter M, Gilde I, Hoy L, Calatzis A, Rahe-Meyer N. Influence of the sample anticoagulant on the measurements of impedance aggregometry in cardiac surgery. *Medical Devices* 2008;1:23-30

Staboulidou I, Soergel P, Vaske B, Hillemanns P. The influence of lunar cycle on frequency of birth, birth complications, neonatal outcome and the gender - a retrospective analysis. *Acta Obstet. Gynecol.Scand.* 2008;87(8):875-879

Weismüller TJ, Prokein J, Becker T, Barg-Hock H, Klempnauer J, Manns MP, Strassburg CP. Prediction of survival after liver transplantation by pre-transplant parameters. *Scand.J.Gastroenterol.* 2008;43(6):736-746

Weyerer S, Eifflander-Gorfer S, Köhler L, Jessen F, Maier W, Fuchs A, Pentzek M, Kaduszkiewicz H, Bachmann C, Angermeyer MC, Lupp M, Wiese B, Mösch E, Bickel H, The German AgeCoDe Study group (German Study on Ageing Cognition and Dementia in Primary Care Patients). Prevalence and risk factors for depression in non-demented primary care attenders aged 75 years and older. *J.Affect.Disord.* 2008;111(2-3):153-156

Winterhalter M, Brandl K, Rahe-Meyer N, Osthaus A, Hecker H, Hagl C, Adams HA, Piepenbrock S.

Endocrine stress response and inflammatory activation during CABG surgery. A randomized trial comparing remifentanyl infusion to intermittent fentanyl. *Eur.J.Anaesthesiol.* 2008;25(4):326-335

Winterhalter M, Bund M, Khaladj N, Hagl C, Simon A, Hoy L, Piepenbrock S, Rahe-Meyer N. Aerosol delivery by an ultrasonic nebulizer during different mechanical ventilation settings in a lung model- a pilot study. *Drug design developm ther* 2008;(2)1-7

Winterhalter M, Schiller J, Münte S, Bund M, Hoy L, Weilbach C, Piepenbrock S, Rahe-Meyer N. Prospective investigation into the influence of various stressors on skin impedance. *J.Clin.Monit. Comput.* 2008;22(1):67-74

Winterhalter M, Simon A, Fischer S, Rahe-Meyer N, Chamtzidou N, Hecker H, Zuk J, Piepenbrock S, Strüber M. Comparison of inhaled iloprost and nitric oxide in patients with pulmonary hypertension during weaning from cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a prospective randomized trial. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 2008;22(3):406-413

Übersichtsarbeiten

Frömke C, Hothorn LA, Kropf S. Nonparametric relevance-shifted multiple testing procedures for the analysis of high-dimensional multivariate data with small sample sizes. *BMC Bioinformatics* 2008;9(1):54

Buchbeiträge, Monografien

Breitmeier D, Schneider U, Seeland-Schulze I, Hecker H. Der Einfluss niedriger Blutalkoholkonzentrationen auf neurokognitive Leistungen; relative Fahruntüchtigkeit bei 0,30 Promille? - eine doppelblinde, placebokontrollierte Unter-

suchung. In: Mattern R. [Hrsg.]: Kongressbericht 2007 der Deutschen Gesellschaft für Verkehrsmedizin e. V. : 34. Kongress; Heidelberg, 15. bis 17. März 2007.- Bremerhaven: Wirtschaftsverl. NW, Verl. f. Neue Wiss, 2008.-S.85-95-(Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen : M, Mensch und Sicherheit; 195)

Abstracts

2008 wurden 10 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Prof. Dr. Armin Koch : Gutachter im Clinical Trials Program von DFG und BMBF und Mitglied der Scientific Advice Working Party der European Medicines Agency (emea).

B. Wiese : Mitglied des Vorstandes des vom BMBF geförderten Kompetenznetzes Demenzen.

Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik der TU Braunschweig und der MHH

■ Direktor: Prof. Dr. Herbert K. Matthies

Tel.: 0511 / 532-6545 • E-Mail: matthies.herbert@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/index.php?id=230
und <http://www.plri.de>

Forschungsprofil

Die Informatik hat heutzutage im medizinischen Bereich einen hohen Stellenwert. Dies spiegelt sich in der weitreichenden Integration des Peter L. Reichertz Institutes an seinen beiden Standorten - der Medizinischen Hochschule Hannover sowie der TU Braunschweig - sowohl in der Forschung als auch der Lehre wieder. Am Standort MHH spielt die Medizinische Informatik außerdem eine Rolle für die strategische Weiterentwicklung der Informationssysteme in der Krankenversorgung.

Am Standort MHH liegt der Schwerpunkt auf der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Informatik und Medizin, was sich auch in den folgenden Forschungsgebieten widerspiegelt:

- E-Learning in der Medizin und Zahnmedizin
- Elektronische Prüfungen im Modellstudiengang Hannibal
- Mobile Computing in der Medizin und Zahnmedizin
- Generierung dynamischer Wissensräume
- Verarbeitung und Visualisierung medizinischer Bilddaten

Die Vermittlung medizinischen Wissens in der Aus- und Weiterbildung kann durch die Verwendung didaktisch aufbereiteter multimedialer Lehrinhalte unterstützt werden; komplexe Sachverhalte, medizinische Verfahren, Untersuchungs- und OP-Techniken lassen sich hierüber anschaulich vermitteln. Ziel ist die Konzeption und Realisierung webbasierter Lern- und Prüfungsmethoden zur Vermittlung und Überprüfung von prozeduralem Wissen, z.B. klinischen Fähigkeiten und medizinischen Handlungsweisen. Bei der Umsetzung der Lerninhalte, findet eine wissenschaftliche Begleitung statt. Hierbei können auch individuelle Lehr- und Lernerfahrungen verschiedener Anwendergruppen – sei es beim regulären Unterricht für Studierende, aber auch in der Aus-, Weiter- und Fortbildung medizinischen Fachpersonals – mit einfließen. Weiter unterstützt wird die Entwicklung der verschiedenen in diesem Bereich angesiedelten Projekte durch den Einsatz unterschiedlicher Web 2.0-Technologien wie der Gestaltung der Inhalte unter Verwendung von AJAX-Technologien, aber auch einfacher Methoden, wie der Integration z.B. von Podcasts. Die Verwendung all dieser Technologien in webbasierten E-Learning-Modulen ermöglicht eine praxisnahe und realistische Vermittlung des Lernstoffes; die hierbei stattfindende didaktisch durchdachte Aufbereitung der Lehrinhalte ergänzt die herkömmliche Lehre und schafft einen Mehrwert. Zusätzliche Fragemodule, die zu jeder Lerneinheit erstellt werden können,

erlauben den Anwendern hierbei jederzeit die Überprüfung des eigenen Lernfortschrittes. Schwerpunkt der Entwicklungsarbeit im Rahmen des vom Land Niedersachsen geförderten Forschungsprojektes ELAN (eLearning Academic Network Niedersachsen) war daher die Realisierung webbasierter E-Learning-Module für die vorklinische und klinische Ausbildung in der Medizin und Zahnmedizin.

Im Bereich der medizinischen Bildverarbeitung und Visualisierung liegt der Schwerpunkt auf der möglichen Unterstützung medizinischer Abläufe. Bei der Bewältigung der immer größer werdenden Datenflut in diesem Bereich kann die medizinische Informatik Hilfestellung leisten. Dies geschieht unter anderem durch die computergestützte Aufbereitung bzw. Auswertung der Bilddaten. Das Spektrum reicht hierbei von einer dem Anwendungszweck angepassten und optimierten Visualisierung, z.B. mittels Volumenrendering, über Segmentierung der Bilddaten zur Bestimmung und Hervorhebung relevanter anatomischer Strukturen. Basierend auf den Segmentierungsergebnissen lassen sich anatomische Strukturen z.B. auch durch Parameter beschreiben. Diese können u.a. dazu genutzt werden, diagnostisch relevante Maßzahlen (z.B. Größe oder Lage von Strukturen) abzuleiten, aber auch als Basis für die Planung therapeutischer Maßnahmen, z.B. komplexer operativer Eingriffe dienen.

Forschungsprojekte

Empirisch gestützte Entwicklung eines Blended Learning-Ansatzes zur Einführung EDV-gestützter Pflegedokumentation in der stationären Altenpflege

Das vorgestellte Forschungsprojekt behandelt die aktuell diskutierten Themenbereiche des Blended Learning-Ansatzes und dessen Einsatz in der betrieblichen Weiterbildung sowie die Einführung EDV-gestützter Pflegedokumentation in Einrichtungen der stationären Altenhilfe. Ausgangspunkt der zugrunde liegenden Studie ist die Evaluation eines Einführungsprozesses EDV-gestützter Pflegedokumentation in einer Einrichtung der stationären Altenpflege mit ca. 200 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern. Fokussiert wurde hier die Fragestellung, unter welchen Voraussetzungen der Ansatz des Blended Learning als Lehr- und Lernmethode im Rahmen der notwendigen Qualifizierungsmaßnahmen von Pflegekräften zur EDV-Einführung sinnvolle Anwendung finden kann. Als ein wesentlicher Bestandteil der Evaluation wurden in einer schriftlichen Befragung die Positionen der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter hinsichtlich der neuen Arbeitsbedingungen, Kompetenzen im Umgang mit der Technologie sowie die Lernbereitschaft untersucht und Ergebnisse in die Konzeption eines Blended Learning-Arrangements einbezogen. Insgesamt behandelt die Studie verschiedene Erhebungen zur Vorbereitung einer Umstellung auf EDV-gestützte Pflegedokumentation bis zur Einführungsphase.

Die Beweggründe für den Einsatz EDV-basierte Pflegedokumentationssysteme werden in der Fachwelt u.a. darin gesehen, die Vollständigkeit der Pflegedokumentation, eine bessere Übersicht über die erfassten Daten und Lesbarkeit der Inhalte sowie eine sich daraus ergebende Transparenz im Sinne lückenloser Leistungsnachweise zu gewährleisten. Eine solche EDV-gestützte Pflegedokumentation kann zur Qualitätssicherung in der Pflege herangezogen werden, aber auch einen Beitrag zur Professionalität der Pflegeberufe leisten und als Grundlage für Entscheidungen im Managementbereich dienen. Beachtet werden muss aber, dass insbesondere in der Einführungsphase eines solchen Systems

Probleme auftreten können, die zu einer geringen Benutzerakzeptanz und im Extremfall sogar zum Abbruch eines Projektes führen können. Demgegenüber wird aber auch benannt, dass insbesondere in der Zeit kurz nach der EDV-Einführung Probleme auftreten, die zu einer niedrigen Benutzerakzeptanz und sogar zum Abbruch eines Projektes führen können.

Die Einführung EDV-basierter Pflegedokumentationssysteme im Krankenhaus bzw. die Integration dieser Systeme in bereits vorhandene Krankenhausinformationssysteme ist bereits vielfach wissenschaftlich begleitet und ausgewertet worden, während der Thematik im Bereich der stationären Altenpflege bisher wenig Beachtung geschenkt wurde. Doch auch hier stellt die Einführung der neuen Technologien und der Umstellungsprozess alle Beteiligten – insbesondere aber die Pflegekräfte – vor große Herausforderungen. Die Motivation der Mitarbeiter beim Umgang mit dem Computer und der Integration der EDV-basierten Pflegedokumentation in die pflegerische Arbeit ist ein wesentlicher Faktor bei der Akzeptanz des Systems und wird in allen fachspezifischen Studien als eine entscheidende Voraussetzung zur erfolgreichen Einführung gesehen.

Die Qualifizierung der Mitarbeiter wird teils dadurch erschwert, dass zielgruppenorientierte Schulungskonzepte, die auf ihre Bedürfnisse bzw. zu erwartenden Vorkenntnisse eingehen, kaum oder nur in unzureichendem Maße zur Verfügung stehen. In vielen Fällen finden Schulungen nur einmalig – bei der Einführung des Systems – statt. Nachschulungen oder Schulungen neu eingestellter Mitarbeiter finden, meist aus finanziellen Erwägungen, nur selten statt. Zusätzlich ist der für Schulungen zur Verfügung stehende Zeitraum häufig eng begrenzt, wodurch Nutzer mit geringen Vorkenntnissen beim Erlernen der teils komplexen Inhalte erhebliche Probleme bekommen können. Außerdem liegt zwischen Schulung und tatsächlichem Einsatz der erworbenen Kenntnisse im Arbeitsalltag ein mehr oder minder großer Zeitraum. Die Studie behandelt diesbezüglich ein Forschungsdesign zur formativen Evaluation des Einführungsprozesses EDV-gestützter Pflegedokumentation mit besonderem Augenmerk auf dem Schulungsprozess der Mitarbeiter.

Als Basis für das Konzept zur Evaluation des EDV-Einführungsprojektes diente der Ansatz „Kellogg Foundation Framework Evaluation“, der entsprechend den Anforderungen des Projektes adaptiert wurde. Durch diesen formativen Ansatz, der aus dem Bereich der Projekt- bzw. Programmevaluationen kommt, wurde der prozessorientierte und kommunikative Charakter der Evaluation betont. Mit dem durch den Ansatz vorgegebenen konzeptionellen Rahmen ließ sich die Evaluation in die drei Phasen Kontext-, Durchführungs- und Ergebnisevaluation einteilen. Ein besonderes Augenmerk wurde hierbei auf den Entwicklungsprozess des Projektes gelegt. Hierbei wurden die bei der Einführung EDV-gestützter Pflegedokumentation auftretenden Schwierigkeiten identifiziert. Während der Kontextevaluationsphase wurden in einer Vorbefragung die individuellen Voraussetzungen und Kenntnisse der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter erfasst. Hierzu gehörten auch demografische Variablen, Aussagen zum beruflichen Selbstverständnis, Einstellungen zur Integration von Computern in den pflegerischen Berufsalltag sowie die persönlichen Vorerfahrungen und Kompetenzen bei der Arbeit am PC. Relevante Ergebnisse wurden in die Entwicklung des Blended Learning-Konzepts einbezogen.

Die Untersuchung von Bedingungen zum Erlernen der neu eingeführten Software durch die Analyse und Revision des vorgefundenen Schulungskonzeptes sowie eine Analyse der Lernförderlichkeit und Lernhindernisse im beruflichen Alltag wurde ebenfalls in die Evaluation einbezogen. Zur Auswertung

dieser Aspekte wurden leitfadengestützte Interviews – vorwiegend mit den Schulungsteilnehmerinnen und Teilnehmern aus der Pflege – durchgeführt. Im Mittelpunkt standen hier die Begründungslagen für Lernhandlungen, analysiert nach den lerntheoretischen Prämissen (erfolgreichen Lernens) aus Klaus Holzkaamps subjektwissenschaftlicher Lerntheorie.

Die Auswertung der im Rahmen der schriftlichen Vorbefragung erhobenen Daten lassen eine Übertragbarkeit auf andere Pflegeeinrichtungen möglich erscheinen. Zwar konnte bei den Befragungen – bedingt durch die Stichprobengröße – nicht von einer repräsentativen Datenerhebung ausgegangen werden. Dennoch entsprechen die Variablen der demographischen Parameter wie Alterszusammensetzung und Geschlecht der befragten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter den vom Statistischen Bundesamt erhobenen Durchschnittswerten in der stationären Pflege. Die aus den Ergebnissen der Untersuchungen abgeleiteten Schlussfolgerungen können demnach auch als Handlungsgrundlage für ähnliche Vorhaben herangezogen werden.

So ergaben die Auswertung z.B., dass auch ältere Pflegekräfte bereit sind den Computer in ihre Arbeitsabläufe zu integrieren, obwohl sie statistisch gesehen geringere Vorkenntnisse in diesem Bereich aufweisen. Das Blended Learning Konzept wurde daher basierend auf der Annahme entwickelt, dass ein kontinuierliches und aufgabenorientiertes Lernangebot die Motivation, die Software bei der alltäglichen Arbeit einzusetzen wesentlich erhöhen kann. Als entscheidender Faktor bei der Aufbereitung des Schulungsmaterials stellte sich dabei die grundsätzliche Entscheidung der Projektleitung für das Multiplikatorensystem heraus. Konzipiert wurde darin jeweils ein Schulungsdurchlauf pro Pflegeheim der Einrichtung, an dem jeweils eine begrenzte Anzahl von Mitarbeitern teilnimmt. Nachschulungen wurden aus Kostenerwägungen nicht eingeplant.

Bei der Erstellung des begleitenden Schulungsmaterials musste daher auch darauf geachtet werden, die E-Learning-Anteile flexibel einsetzbar und modular zu gestalten, um damit auch nach Ablauf der Präsenzseminare eine didaktisch sinnvolle Unterstützung beim weiteren selbstorganisierten Lernen leisten zu können.

Weitere Ergebnisse aus der Vorbefragung wurden bei der Erstellung der eigentlichen E-Learning-Module eingebracht. So konnte z.B. basierend auf den Angaben zu bereits vorhandenen Computerkenntnissen in dieser Hinsicht von einer sehr heterogenen Zusammensetzung der Teilnehmer ausgegangen werden. Um Hemmschwellen der Teilnehmer zu vermeiden wurde der Zugang zum Lernmaterial daher bewusst auf HTML-Webseiten aufgebaut, einfach gehalten und auch auf die Verwendung eines komplexen Lernmanagementsystems verzichtet. Grundlegende Fertigkeiten beim Umgang mit dem Computer, der Maus und der Tastatur wurden auf spielerische Weise in die Lernumgebung integriert. Das Lernmaterial zur EDV-gestützten Pflegedokumentation beinhaltet kommentierte Video-Clips aller relevanten Anwendungsschritte im System sowie auch zur Bewältigung der täglichen Dokumentationsarbeit. Diese lassen sich sowohl zur Wiederholung der Lerninhalte – z.B. „on-demand“ am Arbeitsplatz - aber auch zur Erarbeitung noch nicht beherrschter Funktionen des Systems nutzen. Darüber hinaus sind Hintergrundinformationen zur Arbeitsweise des Dokumentationssystems verfügbar, um eventuellen Berührungspunkten auf Seiten der Pflegekräfte begegnen zu können. Interaktive Übungsfragen sind ebenfalls eingebunden. Hierüber können die Teilnehmerinnen und Teilnehmer ihren individuellen Lernfortschritt selbst beurteilen. Zur internen Kommunikation in den Lerngruppen sowie

zur Sammlung von Anmerkungen oder Fragen wurde zusätzlich ein web-basiertes Diskussionsforum bereitgestellt. Die Betreuung der Teilnehmer durch den Schulungsleiter sowie durch den Entwickler des Systems war während des gesamten Schulungszeitraums über das Forum, aber auch per direktem Email-Kontakt gewährleistet. Abgerundet wurde die Blended-Learning-Konzeption durch den Einsatz eines handschriftlichen Lerntagebuchs das als ausdrucksfähige PDF-Datei zur Verfügung gestellt wurde. In diesem Tagebuch konnten die Teilnehmer ihren Lernfortschritt überblicksartig festhalten.

Schwierigkeiten im Verlauf des Einführungsprozesses der EDV-gestützten Pflegedokumentation ergaben sich hauptsächlich aus der bei einigen Mitarbeitern fehlenden Kompetenz im Umgang mit dem Computer sowie allgemein aus Zeitmangel, der eine intensive Einarbeitung in das EDV-System im Berufsalltag erschwerte. Andererseits lässt die Befragung eine hohe Motivation der Mitarbeiter erkennen. Als folgenreich für den Projektverlauf sind daher eher Probleme wie u.a. der Ressourcenfaktor Zeit anzusehen, wodurch die EDV-Einführung im projektierten Zeitrahmen nicht abschließend möglich war. Eine zentrale Empfehlung für zukünftige Projekte ist daher eine „aktive Vorphase“ bei Einführung EDV-gestützter Pflegedokumentation einzuplanen, die den eigentlichen Schulungen voran gestellt wird. Im Rahmen dieser Vorphase sollten möglichst alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter eines Pflegeheims in ein Lern-Szenario involviert werden, in dem u.a. bereits E-Learning-Angebote bereitgestellt werden.

■ Projektleitung: Krückeberg, Jörn (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Goll, Sigrun (Prof. Dr. rer. nat.) – Fachhochschule Hannover, Fakultät 5, Diakonie, Gesundheit und Soziales; Förderung: ELAN III

Weitere Forschungsprojekte

ELAN III: eSIM-Projekt (eLearning Statistik Informatik Medizin)

■ Projektleitung: Matthies, Herbert K. (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsische Innovationsoffensive

K-Space DentMed: Die Generierung und Präsentation dynamischer Wissensräume für die Wissenschaft, Lehre und Praxis in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

■ Projektleitung: Gellrich, N.C. (Prof. Dr.), Matthies, H.K. (Prof. Dr.); Förderung: Stiftungsfonds/Quintessenz Verlag

Originalpublikationen

Ammann A, Kiss T, Hirsch M, Matthies HK. Wissen Wo Wissen ist – Mr. Q im Internet. Quintessenz 2008;59(9):893-902

Ammann A, Kiss T, Hirsch M, Matthies HK. Where What Why: Mr Q on the Web. Intern J of Computerized Dentistry 2008;11(3):183-200

Behrends M, Kupka T. Professor Computer. E-health-com 2008;(5)34-36

De Coi Juri L, Kärger P, Koesling AW, Olmedilla D. Control Your eLearning Environment: Exploiting Policies in an Open Infrastructure for Lifelong Learning. IEEE TLT 2008;1(1):88-102

Herold C, Jokuszies A, Steiert A, Vogt PM, Wünsche G, Vaske B, Spies M. C-reactive protein is not a reliable marker of infection in flap reconstructive procedures of lower extremities. *J.Plast.Reconstr.Aesthet.Surg.* 2008;doi:10.1016/j.bjps.2008.11.079

Koesling AW, Herder E, De Coi Juri L, Abel F. Making Legacy LMS adaptable using Policy and Policy templates. 2008;35-40

Krückeberg J, Goll S, Nitschke M, Matthies HK. Blended Learning unterstützt die Einführung softwarebasierter Pflegedokumentation. *Krankenhaus-IT-Journal* 2008;(6)20-21

Krückeberg J, Paulmann V, Fischer V, Haller H, Matthies HK. Elektronische Testverfahren als Bestandteil von Qualitätsmanagement und Dynamisierungsprozessen in der medizinischen Ausbildung. *GMS Med Inf Biom Epidemiol* 2008;4(2):Doc09

Zajaczek J, Kupka T, Behrends M, Goetz F, Matthies HK, Lanfermann H. Verflechtung der medizinischen Aus-, Weiter- und Fortbildung mit Hilfe einer web-basierten Lehr- und Lernplattform. *GMS Z Med Ausbild* 2008;25(1):Doc21-Doc21

Buchbeiträge, Monografien

Ammann A, Matthies HK. K-Space DentMed/Visual Library: Generating and Presenting Dynamic Knowledge Spaces for Dental Research, Education, Clinical and Laboratory Practice. In:Luca J, Weippl ER. [Hrsg.]:*Proceedings of World Conference on Educational Multimedia, Hypermedia and Telecommunications 2008.*-Chesapeake, VA:AACE, 2008.-S.5542-5548

Behrends M, Kupka T, Krückeberg J, Kösling AW, Matthies HK. Implementierung von E-Learning in der Hochschule durch ein mehrstufiges Nutzungs-

konzept. In:Zöllner I, Klar R. [Hrsg.]:*Brückenschlag von Medizinischer Informatik, Biometrie und Epidemiologie zur Medizintechnik* : 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (Tagungsband).-Köln:gmds, 2008.-S.26-28-(Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie)

Koesling AW, Krause D, Herder E. Flexible Adaptation in AEHS Using Policies. In:Nejdl W. [Hrsg.]:*Adaptive hypermedia and adaptive Web based systems* : 5th international conference; proceedings / AH 2008, Hannover, Germany, July 29 - August 1, 2008.-Berlin; Heidelberg; New York, NY:Springer, 2008.-S.410-415-(Lecture notes in computer science; Vol. 5149)

Kösling A, Behrends M, Kupka T, Matthies HK. Flexible Adaption in traditionellen Lernmanagementsystemen durch Policies. In:Andersson R. [Hrsg.]:*Tagungsband logOS 2008, Lernen Organisation Gesellschaft, Das eCampus-Symposium der Osnabrücker Hochschulen.*-Osnabrück:epOs media, 2008.-S.109-114

Krückeberg J, Asselmeyer T, Behrends M, Schweska-Polly R, Matthies HK. Konzeption des Einsatzes von Podcasts im Blended Learning-Szenario der Klinik für Kieferorthopädie an der Medizinischen Hochschule Hannover. In:Andersson R. [Hrsg.]:*Tagungsband logOS 2008, Lernen Organisation Gesellschaft, Das eCampus-Symposium der Osnabrücker Hochschulen.*-Osnabrück:epOs media, 2008.-S.140-154

Krückeberg J, Goll S, Behrends M, Matthies HK. Begleitende Evaluation eines Blended Learning-Ansatzes zur Einführung EDV-gestützter Pflegedokumentation in der stationären Altenpflege. In:Zöllner I, Klar R. [Hrsg.]:*Brückenschlag von*

Medizinischer Informatik, Biometrie und Epidemiologie zur Medizintechnik : 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (Tagungsband).- Köln:gmds, 2008.-S.341-343-(Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie)

Kupka T, Behrends M, Matthies HK. Schoolbook - eine universell einsetzbare modulare Wissensbasis. In:Zöllner I, Klar R. [Hrsg.]:Brückenschlag von Medizinischer Informatik, Biometrie und Epidemiologie zur Medizintechnik : 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (Tagungsband).- Köln:gmds, 2008.-S.354-355-(Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie)

von Jan U, Ammann A, Matthies HK. Generating and Presenting Dynamic Knowledge in Medicine and Dentistry. In:Bonk CJ, Lee MM, Reynolds T. [Hrsg.]:Proceedings of the E-Learn 2008, World Conference on E-Learning in Corporate, Government, Healthcare & Higher Education.-Chesapeake, Va.:Association for the advancement of computing in education; AACE, 2008.-S.209-214

von Jan U, Sandkühler D, Maass S, Overhoff HM. Hard- and software-configurable system for preoperative planning and intraoperative navigation of minimally invasive interventions. In:van der Sloten J, Verdonck P, Nyssen M, Haueisen J. [Hrsg.]:4th European Congress for Medical and Biological Engineering 23 - 27 November 2008, Antwerpen, Belgium ngs.-1. Ed-Berlin:Springer Berlin, 2008.-S.1769-1772-(IFMBE Proceedings; 22)

von Jan U, Sandkühler D, Rauberger M, Matthies HK, Overhoff HM. Enhanced Visualization of Ultrasound Volumes for Diagnostic and Therapeutic Purposes. In:van der Sloten J, Verdonck P, Nyssen

M, Haueisen J. [Hrsg.]:4th European Congress for Medical and Biological Engineering 23 - 27 November 2008, Antwerpen, Belgium ngs.-1. Ed-Berlin:Springer Berlin, 2008.-S.689-692-(IFMBE Proceedings; 22)

Abstracts

2008 wurden 17 Abstracts publiziert.

Promotionen

Krückeberg, Jörn (Dr.): Blended Learning in Aus- und Weiterbildung – Evaluation eines Einführungsprozesses EDV-gestützter Pflegedokumentation in der stationären Altenpflege.

von Jan, Ute (Dr.): Unterstützung von Diagnostik und Therapie durch geeignete Visualisierung und Segmentierung von 3D Ultraschallbildvolumina in der Orthopädie.

Kupka, Thomas (Dr.): Schoolbook: Konzeption und Entwicklung einer universell einsetzbaren modularen Wissensbasis.

Gerbel, Svetlana (Dr.): Sicherheit datenbankbasierter Anwendungen im medizinischen Bereich.

Wissenschaftspreise

Behrends, Marianne (Dr.), Kupka, Thomas (Dr.): Auszeichnung: Lobende Anerkennung für die Präsentation des Projektes „Schoolbook“ (12. Workshop der Arbeitsgruppe „Computergestützte Lehr- und Lernsysteme in der Medizin“ der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Matthies, Herbert K. (Prof. Dr.): Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Gesellschaft für Computer- und Roboterassistierte Chirurgie e.V.

(CURAC); Mitglied des BMBF-Gutachtergremiums Telematik/Telemedizin; DFG-Gutachter; Vorstand des ELAN e.V. (E-Learning Academic Network Niedersachsen); Mitglied des Gutachtergremiums der Akkreditierungsagentur für Studiengänge der Ingenieurwissenschaften, der Informatik, der Naturwissenschaften und der Mathematik (ASIIN, Düsseldorf).

TWINCORE

Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH

- **Geschäftsführender Direktor und Sprecher: Prof. Dr. Ulrich Kalinke**
- **Leiter Experimentelle Infektionsforschung: Prof. Dr. Ulrich Kalinke**
- **Leiter Experimentelle Virologie: Prof. Dr. Thomas Pietschmann**
- **Leiter Infektionsimmunologie: Prof. Dr. Tim Sparwasser**
- **Leiter Zell- und Gentherapie: Prof. Dr. Michael Ott**
- **Leiter Infektion und Krebs: Prof. Dr. Tim Greten**

Tel.: 0511/220027100 • E-Mail: ulrich.kalinke@twincore.de • <http://www.twincore.de>

TWINCORE, das Translationszentrum von HZI und MHH

TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH ist eine Gemeinschaftsunternehmung des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig und der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH). Ende 2005 wurde das Gebäude des ehemaligen Max-Planck-Instituts vom HZI erworben. Danach wurden die Räumlichkeiten renoviert, Berufungen vorgenommen und Mitarbeiter rekrutiert. Am 1. August 2008 wurde Prof. Dr. Ulrich Kalinke als geschäftsführender Direktor berufen und bereits am 29. August 2008 konnte die offizielle Einweihung von TWINCORE gefeiert werden. Seit dem 17. Oktober 2008 liegt die Eintragung der TWINCORE GmbH in das Handelsregister vor. Ziel der Neugründung von TWINCORE ist es, die herausragenden Expertisen von HZI und MHH im Bereich der Infektionsforschung in einem gemeinsamen Zentrum unter dem Gesichtspunkt der Translationsforschung zu fördern und weiterzuentwickeln. Dabei soll die „translationale Forschung“ so interpretiert werden, dass einerseits neueste Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung leichter ihren Weg zum Patienten finden und umgekehrt, dass offene Fragen aus der klinischen Praxis zur Kenntnis der Forscher gelangen. Ein wichtiger Teil der Arbeit am TWINCORE ist auch die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit regulatorischen Fragen im Zusammenhang mit der Genehmigung und Durchführung von klinischen Prüfungen. Insbesondere im Vorfeld früher klinischer Prüfungen treten vermehrt komplexe Fragen auf wie z.B. die Aussagekraft vorklinischer Experimente für die Sicherheit und Effizienz neuer Medikamente bei der Anwendung im Menschen. TWINCORE trägt dazu bei, dass neue Behandlungsoptionen zur Prophylaxe und Therapie von Infektionserkrankungen erarbeitet werden, und dass im Vorfeld der Erprobung neuer Ansätze im Menschen eine solide wissenschaftliche Basis zur Minimierung von Risiken erarbeitet wird. Die Forschung am TWINCORE fokussiert sich auf die Analyse von Erreger-Wirt-Interaktionen. Aus diesen Kenntnissen können sich neue Ansätze zur Inhibition von Erregern und zur Entwicklung neuer Impfstrategien ableiten. Schließlich sollen neue vorklinische Modelle erarbeitet werden. Im Folgenden sind die Forschungsschwerpunkte von TWINCORE kurz skizziert.

Forschungsprofil

Analyse von Erreger-Wirt-Interaktionen

Eine sehr lange Koevolution hat dazu geführt, dass in der Regel Erreger und Wirt komplexe Strategien entwickelt haben, die ein Überleben sowohl der Wirtspopulation als auch die Erregerpopulation erlauben. Auf zellulärer Ebene spielen dabei Mechanismen der intrinsischen Immunität eine Rolle. Am TWINCORE wird untersucht, welchen Einfluss solche Faktoren auf die Wirts- und Gewebespezifität von Erregern wie z.B. das Hepatitis C Virus (HCV) haben. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass für die Induktion schützender Immunantworten neben der Erkennung von „Fremd“ auch die Vermittlung von „Gefahrsignalen“ über Mustererkennungsrezeptoren eine zentrale Rolle spielt. Die Analyse zum Einfluss der Aktivierung von Muster-Erkennungsrezeptoren auf die Ausprägung Erreger-spezifischer Immunantworten ist Gegenstand intensiver Untersuchungen. Ein weiterer Fokus ist die Untersuchung der Interaktionen zwischen der angeborenen und der erworbenen Immunität. Dabei werden sowohl akute als auch chronische Infektionsverläufe untersucht. Erreger haben verschiedene Strategien zur Unterwanderung der Wirtsimmunität entwickelt. Es werden Erreger-kodierte Faktoren gesucht, die das Immungeschehen beeinflussen können. Weiterhin wird der Einfluss regulatorischer Zellen auf Infektionsverläufe analysiert. Ein wichtiges Thema ist die Erreger-vermittelte Tumorbildung, da es insbesondere im Fall der chronischen HCV Infektion häufig zur Entwicklung eines Leberkarzinoms kommt.

Neue Mechanismen zur Erreger-Inhibition

Nach dem Siegeszug der Antibiotika für die Behandlung bakterieller Infektionen sind in den letzten Jahrzehnten wichtige Durchbrüche bei der Entwicklung antiviraler Substanzen gelungen. Am TWINCORE werden neue Wege zur Inhibition der Erreger-Vermehrung gesucht. In Zusammenarbeit mit dem HZI und der Universität Hannover werden Biostoffbanken nach antiviralen und antibakteriellen Substanzen durchsucht. Dafür werden neue Zellkulturmethoden eingesetzt, die es erlauben z.B. gezielt nach der Inhibitoren der HCV Vermehrung zu suchen. Ein weiterer wichtiger Fokus stellt die Suche nach Inhibitoren der bakteriellen Biofilm-Bildung dar, die insbesondere bei chronischen Infektionen auftreten kann. Auch wird nach neuen gentherapeutischen Ansätzen zur Behandlung von Infektionen gesucht. Ferner wird geprüft, ob Erreger-kodierte Immunmodulatoren potentielle Zielstrukturen für neue therapeutische Ansätze darstellen.

Neue Impfstrategien

In der breiten Öffentlichkeit wird die Schutzimpfung als eine der erfolgreichsten medizinischen Errungenschaften angesehen. Trotzdem gibt es immernoch zahlreiche Erkrankungen, gegen die keine Schutzimpfungen verfügbar ist. Daher werden am TWINCORE neue Impfstrategien entwickelt und u.a. Virus-ähnliche Partikel als Impfvektoren und die spezifische in vivo Beladung mit Antigen von

spezialisierten „kruzpräsentierenden“ dendritischen Zellen untersucht. Eine interessante Option stellt die Verstärkung von Immunantworten durch die Beeinflussung regulatorischer T-Zellen dar. Derzeit gibt es noch vergleichsweise wenige zugelassene Adjuvanzen zur Verstärkung von Immunantworten nach Impfung. Am TWINCORE werden neue Adjuvanzen untersucht. Auch wird der Frage nachgegangen, ob Zytokine als natürliche Adjuvanzen für gewisse Impfprotokolle geeignet sind. Ein weiterer wichtiger Fokus ist die Analyse von Mechanismen, die die Induktion lang anhaltender IgG Antworten unterstützen.

Neue vorklinische Modelle

Neue in der Grundlagenforschung erarbeitete therapeutische oder prophylaktische Ansätze müssen vor der Ersterprobung im Menschen umfangreichen präklinischen Tests unterzogen werden. Am TWINCORE werden neue Modelle entwickelt, die bessere Vorhersagen bezüglich der Reaktionen im Menschen erlauben sollen. Ein wichtiger Fokus unter diesem Gesichtspunkt ist die Humanisierung von Mäusen. Dabei wird einerseits daran gearbeitet, Mäuse mit menschlichen Zellen so zu behandeln, dass sich in den Tieren Komponenten des menschlichen Immunsystems entwickeln. Weiterhin werden Mausmodelle entwickelt, in denen menschliche Vorläuferzellen zur Ausbildung von Lebergewebe beitragen. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die genetische Humanisierung über BAC-vermittelte Transgenese. Diese Methode erlaubt z.B. die Expression humaner Rezeptoren auch im Stroma. Weiterhin können in der menschlichen Population exprimierte allelische Formen z.B. von Muster-Erkennungsrezeptoren exprimiert werden, um deren Funktion in einem Tiermodell zu untersuchen. Ein weiterer Aspekt ist die Untersuchung von Effekten, die von den konstanten Anteilen menschlicher Antikörper vermittelt werden. Schließlich ist die Entwicklung von Methoden zur *denovo*-Generierung von Leberzellen aus menschlichen Vorläuferzellen ein wichtiger Fokus. Derartige Methoden können in der vorklinischen Prüfung eine wichtige Rolle spielen und können eines Tages auch zur Entwicklung neuer Therapeutika beitragen.

Arbeitsgruppen

2008 arbeiteten 3 TWINCORE-Arbeitsgruppenleiter am TWINCORE. Diese Arbeitsgruppen werden von Prof. Kalinke, Prof. Pietschmann und Prof. Sparwasser geleitet. Die detaillierten Berichte aus den Arbeitsgruppen finden im weiteren Textteil. Seit dem 1. Januar 2009 ist Frau Prof. Häußler berufen, um in der Zukunft am TWINCORE translationale Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet der chronischen bakteriellen Infektionen zu verstärken.

Weiterhin bietet TWINCORE translationalen Forschergruppen aus MHH-Kliniken ein optimales Forschungsumfeld. Derzeit sind die Arbeitsgruppen von Prof. Ott und Prof. Greten der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, von Prof. Manns an das TWINCORE entsandt. Die Berichte dieser Gruppen sind unter Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie aufgeführt.

TWINNING-Projekte sind ein wichtiges Instrument, um einzelne Forscher aus MHH-Kliniken oder HZI-Abteilungen in die Arbeit von TWINCORE-Abteilungen zu integrieren. Derzeit gibt es am TWINCORE bereits einige solcher TWINNING-Projekte und es wird angestrebt, in der Zukunft weitere zu etablieren.

Experimentelle Infektionsforschung

■ Direktor: Prof. Dr. Ulrich Kalinke

Tel.: 0511/220027100 • E-Mail: ulrich.kalinke@twincore.de • <http://www.twincore.de>

Forschungsprofil

Nach einer viralen Infektion wird meist innerhalb von Stunden eine Typ I Interferonantwort induziert, die das initiale Überleben des Wirts sichert. Erst nach Tagen ist die adaptive Immunität so weit aktiviert, dass Erreger schließlich eliminiert werden. In früheren Arbeiten konnten wir zeigen, dass nach einer Infektion mit dem vesikulären Stomatitis Virus (VSV) wenige hoch spezialisierte Zellen, die auch als plasmazytoide dendritische Zellen angesprochen werden, durch das Virus aktiviert werden und große Mengen an schützendem Typ I Interferon bilden. Unter der massiven Selektion solcher Typ I Interferonantworten haben praktisch alle bisher genauer untersuchten Viren Gegenmaßnahmen entwickelt, die die Induktion solcher Antworten inhibieren. Ein wichtiger Fokus unserer Arbeit ist die Frage, wie verschiedene Viren Typ I Interferonantworten induzieren und welche Typ I Interferon-inhibierenden Faktoren sie entwickelt haben. Derzeit liegt unser Forschungsschwerpunkt auf der Analyse von Inhibitoren, die von Viren der Gruppe der Pockenviren exprimiert werden. In der Zukunft wollen wir vermehrt klinisch relevante Erreger untersuchen. Es ist möglich, dass die genaue Charakterisierung viraler Typ I Inhibitoren die Identifikation neuer Wirkstoffe erlaubt, die virale Inhibitoren inhibieren und so zur Bekämpfung von Erregern beitragen. Obwohl verschiedene Erreger sehr starke, im Serum nachweisbare Typ I Interferonantworten induzieren, scheinen insbesondere die lokalen Verhältnisse einer Typ I Interferonantwort eine entscheidende Rolle zu spielen. Derzeit untersuchen wir, wie Typ I Interferon die Ausbreitung von Erregern im zentralen Nervensystem verhindert. Weiterhin entwickeln wir neue Methoden und Modelle, um lokale Typ I Interferonantworten zu messen und deren biologische Bedeutung zu untersuchen. In neueren Arbeiten haben wir gefunden, dass Typ I Interferone nicht nur antivirale Effekte haben, sondern auch Immunfunktionen beeinflussen. Einerseits wird das Wanderungsverhalten von Lymphozyten im Blut und in sekundären lymphatischen Organen durch direkte Typ I Interferonstimulation massiv beeinflusst. Weiterhin konnten wir zusammen mit anderen Forschern zeigen, dass exogen verabreichtes Typ I Interferon wie ein natürliches Adjuvanz wirkt und Immunantworten gegen schwache Antigene verstärkt. Tatsächlich kann auch durch Virus-ähnliche Partikel induziertes Typ I Interferon einen Einfluss auf die Ausbildung lang anhaltender Antikörperantworten haben, indem der Klassenwechsel von kurzlebigen Antikörperantworten der Klasse M (IgM) zu Antikörperantworten der Subklasse G (IgG) unterstützt wird. Derzeit untersuchen wir, wann, wo und in welchen Mengen Typ I Interferon vorliegen muss, damit der Subklassenwechsel vollzogen wird. Ergebnisse aus diesen Arbeiten können eine wichtige Rolle für die Impfstoff- und Adjuvanzentwicklung spielen. Antikörper sind vergleichsweise große Moleküle, deren variable Anteile Antigene spezifisch binden, während die konstanten Anteile über sogenannte Fc-Rezeptoren von Körperzellen gebunden werden können. Die Fc-vermittelte Bindung konstanter Antikörperanteile kann unterschiedlichste

Funktionen vermitteln. Bisher ist aber nur teilweise verstanden, welche Fc-Rezeptoren Antikörper der verschiedenen Subklassen binden und welchen Einfluss diese Bindung auf das Immungeschehen im Körper hat. Diese Fragestellung wird derzeit intensiv untersucht, da monoklonale Antikörper eine immer wichtigere Rolle als innovative Therapeutika zur Behandlung von Tumoren, Autoimmunerkrankungen und Infektionen spielen. Derzeit entwickeln wir neue Testmethoden, um die Interaktionen von Antikörpern mit Fc-Rezeptoren im menschlichen Körper besser vorhersagen zu können. Die Vorhersagbarkeit von Funktionen neuer Medikamente im Körper ist ein wichtiges Thema von grundsätzlicher Bedeutung, dem wir uns intensiv widmen. Neben der Anwendung klassischer Zellkultur- und Gewebe-Techniken versuchen wir auch menschliche Immunzellen in Mäusen reifen zu lassen, um in der Zukunft auch komplexe Interaktionen menschlicher Immunzellen besser untersuchen zu können.

Forschungsprojekte

Regulation von Interferonantworten

Inkubation mit mikrobiellen DNA-Abschnitten kann plasmazytoide dendritische Zellen (pDC) zu einer massiven Produktion von Typ I Interferon anregen. Dabei erfolgt die Erkennung über den Toll-ähnlichen Rezeptor (TLR) 9. Analog können synthetische Oligodeoxynukleotide, die auch als CpG bezeichnet werden, ebenfalls über TLR9 erkannt werden und pDC zur Interferonproduktion anregen. Seit einigen Jahren ist es möglich, in der Zellkultur aus Knochenmarkszellen der Maus durch den Zusatz des Wachstumsfaktors Flt3-L Kulturen zu differenzieren, die einen Anteil von ca. 30% pDC enthalten. Weiterhin finden sich in diesen Kulturen andere Zellen, die auch als konventionelle dendritische Zellen (cDC)

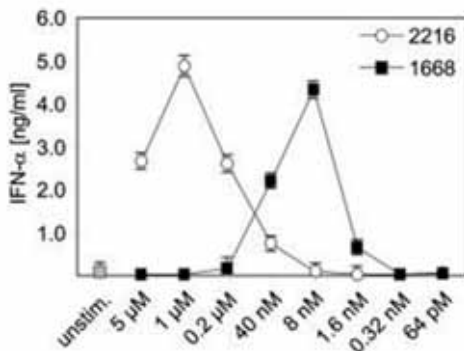


Abb. 1: Intermediäre, aber nicht hohe Konzentrationen von CpG 1668 induzieren in plasmazytoiden dendritischen Zellen Interferon-alpha Antworten. Ähnlich induzieren hohe Konzentrationen von CpG 2216 geringere Interferonantworten als geringere Konzentrationen.

angesprochen werden. Diese Methode erlaubt es, in Stimulationsexperimenten eine detaillierte Analyse von pDC-vermittelten Zytokinantworten vorzunehmen. Interessanterweise induziert das besonders stark stimulierende CpG 1668 bei hohen Konzentrationen kein Interferon. Wird es aber schrittweise verdünnt, erreicht man einen Konzentrationsbereich, in dem es starke Interferonantworten induziert. Somit liegt im Fall von CpG 1668 eine „glockenförmige“ Dosis – Wirkungsbeziehung vor. Ähnliche, aber weniger dramatisch ausgeprägte Effekte finden sich auch bei anderen CpG Oligodeoxynukleotiden, wie zum Beispiel bei CpG 2216. Bei diesem CpG ist bei den höchsten Konzentrationen die

Interferonantwort allerdings nicht vollständig inhibiert, sondern lediglich deutlich reduziert (siehe Abbildung 1). Dieser Befund wirft die Frage auf, warum bei höheren CpG Konzentrationen geringere Interferonantworten gebildet werden als bei geringeren Konzentrationen. [Abbildung 1] Diese Frage konnte mittels umfangreicher Experimente aufgeklärt werden. Unsere Daten zeigen, dass bei Inkubation von pDC-Kulturen mit hohen CpG 1668 Konzentrationen die cDC in der Kultur zur Produktion des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10 angeregt wurden. Dieses IL-10 stimuliert pDC und inhibiert so die Produktion von Interferon. Interessanter Weise werden sowohl die stimulierenden als auch die inhibierenden CpG-Effekte über TLR9 vermittelt. Diese Ergebnisse werfen die Frage auf, ob stimulierte pDC in einem anti-inflammatorischen Milieu wie zum Beispiel im Darm andere Zytokine als in einem pro-inflammatorischen Milieu bilden. Mit derartigen Fragen der Regulation von Interferonantworten in vivo werden wir uns vermehrt in der Zukunft befassen.

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Müller, Werner (Prof. Dr.) - Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Förderung: DFG, EU

Originalpublikationen

Paran N, Suez Y, Lustig S, Israely T, Schwantes A, Melamed S, Katz L, Preuss T, Hanschmann KM, Kalinke U, Erez N, Levin R, Velan B, Löwer J, Shaffer A, Sutter G. Postexposure Immunization with Modified Vaccinia Virus Ankara or Conventional Lister Vaccine Provides Solid Protection in a Murine Model of Human Smallpox. *J.Infect.Dis.* 2009;199(1):39-48

Schneider CK, Kalinke U. Toward biosimilar monoclonal antibodies. *Nat.Biotechnol.* 2008;26(9):985-990

Waibler Z, Anzaghe M, Konur A, Akira S, Müller W, Kalinke U. Excessive CpG 1668 stimulation triggers IL-10 production by cDC that inhibits IFN-alpha responses by pDC. *Eur.J.Immunol.* 2008;38(11):3127-3137

Waibler Z, Sender LY, Kamp C, Müller-Berghaus J, Liedert B, Schneider CK, Löwer J, Kalinke U. Toward experimental assessment of receptor occupancy: TGN1412 revisited. *J.Allergy Clin. Immunol.* 2008;122(5):890-892

Abstracts

2008 wurden 10 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.): Vorstandmitglied der „Association for Immunotherapy of Cancer (CIMT)“.

Experimentelle Virologie

■ Direktor: Prof. Dr. Thomas Pietschmann

Tel.: 0511/220027130 • E-Mail: thomas.pietschmann@twincore.de • <http://www.helmholtz-hzi.de/translation/>

Forschungsprofil

Die Abteilung für Experimentelle Virologie hat im Oktober 2007 ihre Arbeit am Twincore aufgenommen. Seither ist die Abteilung von fünf Mitarbeitern auf elf angewachsen. Die Finanzierung wird überwiegend mit Hilfe von Drittmitteln sichergestellt. Doktorandinnen der Abteilung sind in die regionalen Graduiertenschulen der Hannover Biomedical Research School (HBRS) integriert. Die Mitarbeiter tragen aktiv zur Graduiertenausbildung in den entsprechenden Programmen bei. Im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses der Abteilung steht die Entwicklung und der Einsatz von Zellkulturmodellen zur Untersuchung der Replikation des Hepatitis C Virus (HCV). Die Infektion mit HCV, das zur Familie der Flaviviren gehört, ist eine der Hauptursachen für chronische Erkrankungen der Leber. Nach Schätzungen der WHO hatten weltweit bis zu 170 Millionen Menschen Kontakt mit dem Virus. Von diesen gelten rund 100 bis 130 Millionen Menschen als chronisch infiziert. Das Ziel unserer Arbeit ist die Erforschung der molekularen Mechanismen der Vermehrung des HCV in Leberzellen. Wir untersuchen insbesondere die frühen Schritte der HCV Infektion, welche die Aufnahme des Virus in Leberzellen vermitteln. Darüber hinaus analysieren wir die Abläufe, die zur Verpackung des viralen Erbguts in Nachkommenviren und deren Ausschleusung aus der Wirtszelle führen. Auf diese Weise sollen wesentliche Grundlagen der Infektionsstrategie dieses humanpathogenen Erregers erarbeitet werden und so neue Ansatzpunkte und Perspektiven für die Entwicklung von Therapien sowie deren Überprüfung entstehen. In „Twinning-Projekten“ mit Partnern an der Medizinischen Hochschule Hannover und dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig setzen wir das HCV Zellkultursystem ein, um neue Wirkstoffe zu identifizieren und charakterisieren, welche die Vermehrung des HCV stören. Im Rahmen des Verbundprojekts der Helmholtz-Allianz Immuntherapie von Krebserkrankungen ist die Abteilung seit 2008 an der Entwicklung einer Immuntherapie zur Behandlung von HCV und HCV-assoziiertem hepatozellulärem Karzinom beteiligt.

Forschungsprojekte

Untersuchungen zur Morphogenese des Hepatitis C Virus

HCV besitzt ein plussträngiges RNA Genom, das für ein langes Polyprotein kodiert. Die einzelnen Virusproteine entstehen durch proteolytische Spaltungen, die von viralen und zellulären Proteasen vermittelt werden. Die Freisetzung der einzelnen Virusproteine ist exakt reguliert, um eine abgestimmte Genomreplikation, -verpackung sowie Viruspartikelbildung zu gewährleisten. Da Translation, RNA-Replikation und RNA-Verpackung jeweils auf die genomische virale RNA zugreifen, ist eine präzise

Koordinierung dieser Prozesse von entscheidender Bedeutung. Hierbei spielen nicht nur Virus- und Wirtszellproteine sondern auch die Eigenschaften der viralen RNA mit ihren Sekundärstrukturen, die als wichtige Erkennungsstellen dienen, eine wichtige Rolle. Die HCV RNA-Replikation wird direkt von den Virusproteinen initiiert, welche vorher von der jeweiligen HCV RNA translatiert wurden. Die RNA Replikation ist demnach ein „cis“-aktiver Vorgang. Lediglich HCV NS5A, ein RNA bindendes Phosphoprotein, kann auch wenn es von einer nicht viralen RNA gebildet wird, zur HCV RNA Replikation beitragen und ist deswegen auch „trans“-aktiv. Neben diesen Befunden zur Assemblierung und Architektur des HCV Replikationskomplexes wurden in den vergangenen Jahren verschiedene cis-aktive RNA Elemente identifiziert, die das Virus für die RNA-Replikation benötigt. Die Rolle cis-aktiver Determinanten bei der Virusproduktion war bislang nicht untersucht worden und steht im Vordergrund unseres Interesses. Ein Ziel dieses Projekts besteht darin, mögliche Verpackungssignale auf der viralen RNA zu identifizieren und charakterisieren. Zu diesem Zweck haben wir ein sogenanntes

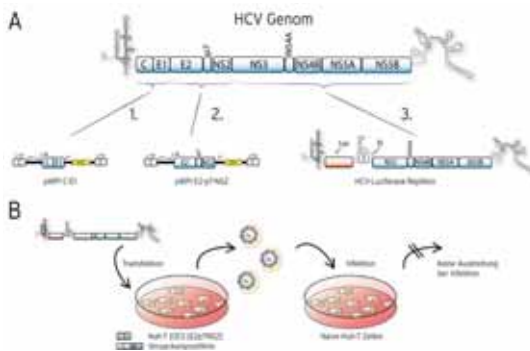


Abb. 1: Etablierung von HCV Verpackungszelllinien zur Herstellung von HCV-TCP Viren. (A) Schematische Darstellung des HCV Genoms, des HCV Replikons sowie der lentiviralen Vektoren

Trans-Komplementations-System aufgebaut, bei dem die Virusproduktion einer Mutante durch ein geeignetes Helfervirus in „trans“ komplementiert wird. Auf diese Weise konnten wir belegen, dass HCV Minigenome, denen die kodierende Region für die Strukturproteine (Core, E1, E2) sowie für p7 und NS2 fehlt, durch Helferviren verpackt werden können. Dementsprechend beinhaltet dieser Genomabschnitt (Core-NS2) keine essentiellen Verpackungssignale. Diesen Befund machten wir uns zunutze, um stabile Verpackungszelllinien für die Herstellung von nicht ausbreitungsfähigen, „single round infectious“, HCV Partikeln zu etablieren [Abbildung 1]. Zunächst wurden durch lentiviralen Gentransfer humane Huh-7 Hepatomazellen etabliert, welche konstitutiv HCV Core, E1, E2, p7 und NS2 produzieren. Hierbei wurde die HCV kodierende Region in zwei getrennte genetische Elemente (C-E1- und E2-p7-NS2) zerlegt. Wir konnten zeigen, dass nach Transfektion von HCV Replikons in diese Zellen sogenannte HCV trans-komplementierte Partikel (HCV-TCP) entstehen, welche in der Lage sind das Replikon auf naive Zielzellen zu übertragen. Da die genetische Information des Virus auf drei getrennte Kassetten aufgeteilt ist (HCV-Replikon, C-E1 und E2-p7NS2), und nur das Replikon alle Determinanten für die Genomvermehrung trägt, wird nur die Replikon RNA auf die Zielzellen übertragen. Deshalb fehlen in den infizierten Zellen entscheidende virale Faktoren für die Virusproduktion, so dass die HCV-TCP nur eine Infektionsrunde vermitteln und nicht ausbreitungsfähig sind. Das Risiko für die rekombinationsbedingte Bildung von Wildtypviren wird durch die Aufteilung der genetischen

Information auf drei unabhängige Teile minimiert, was die Sicherheit des Systems wesentlich erhöht. Mit Hilfe von quantitativer RT-PCR konnten wir das Auftreten von ausbreitungsfähigen Wildtypviren mit hoher Sensitivität ausschließen. Durch Deletion der C-NS2 Region auf der Replikon RNA entsteht Raum für die Aufnahme verschiedener Transgenen. So konnten wir zeigen, dass Replikons mit unterschiedlichen Reportergenen (z.B. GFP oder Luziferase) effektiv in HCV-TCP verpackt werden. Die Infektion mit diesen Viren lässt sich mit Hilfe der jeweiligen Reportergene fluoreszenzmikroskopisch und mit Hilfe von Biolumineszenz nachweisen und quantifizieren [Abbildung 2]. Durch Markierung von Virusproteinen mit Fluoreszenzproteinen (z.B. NS5A-GFP, Abbildung 2) sind Untersuchungen zur Etablierung von HCV Replikasekomplexen in infizierten Zellen möglich. In Zukunft wird dieses System zur Identifizierung cis-aktiver Determinanten und für die Charakterisierung der Funktion der einzelnen Virusproteine bei der Morphogenese eingesetzt. Darüber hinaus sollen diese Arbeiten beitragen,

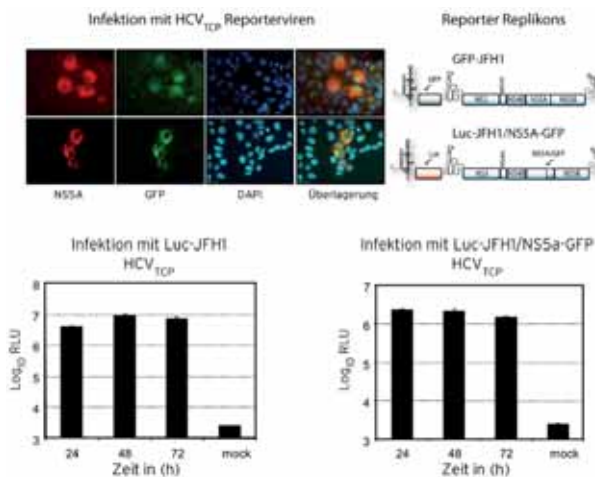


Abb. 2: Verpackung von Reporter-Replikons in HCV-TCP (A) Naive Huh-7 Zellen wurden mit HCV-TCP inokuliert. Die Infektion wurde anschließend mit Hilfe von Fluoreszenzmikroskopie und Reporter-gentests dokumentiert und quantifiziert. Die DNA der Zellkerne wurde mit DAPI anfärbt (blaue Fluoreszenz). Die Luziferase Reporteraktivität ist in RLU („relative light units“) angegeben und wird mit der Hintergrundaktivität nicht-infizierter Zellen (mock) verglichen.

attenuierte Hepatitis C Viren zu konstruieren. In Zukunft könnten solche nicht-ausbreitungsfähigen Hepatitis C Viren als Genfähren für therapeutische Zwecke oder als Impfstoffe in Frage kommen.

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Nicole Zitzmann (Dr. rer. nat.), Oxford University, Department of Biochemistry, UK; Francois Penin (Dr. rer. nat.), Institut de Biologie et Chimie des Protéines, Université de Lyon, France; Förderung: DFG, PI734/1-1

Weitere Forschungsprojekte

Humoral and cellular immunotherapy of HCV and HCV-related HCC

■ Projektleitung: Thomas Pietschmann (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bruder, Dunja (Dr. rer. nat.), Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Förderung: Helmholtz-Allianz Immuntherapie von Krebserkrankungen, ein Instrument des Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz-Gemeinschaft, HA-202

Hepatitis C Virus – Human Immunodeficiency Virus Coinfection: Immune Mechanisms, Viral Interactions and Pathogenesis

■ Projektleitung: Thomas Pietschmann (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Frank, Ronald (Dr. rer. nat.), Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung; Förderung: Indo German Science Centre (IG SCID) der Helmholtz Gemeinschaft, TWIN-Pro-3

Role of the hypervariable regions of the hepatitis C virus for immune recognition and viral fitness

■ Projektleitung: Thomas Pietschmann (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Sällberg, Matti, (DDS, PhD) Division of Clinical Microbiology, Karolinska Institutet at Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Schweden; Förderung: IRTG1273: Strategies of human pathogens to establish acute and chronic infections, DFG

Molecular interactions in the course of hepatitis C virus assembly

■ Projektleitung: Thomas Pietschmann (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie

Characterization of virus-host interactions crucial for hepatitis C virus replication

■ Projektleitung: Thomas Pietschmann (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz-Gemeinschaft, SO-024

Originalpublikationen

Jirasko V, Montserret R, Appel N, Janvier A, Eustachi L, Brohm C, Steinmann E, Pietschmann T, Penin F, Bartenschlager R. Structural and functional characterization of non-structural protein 2 for its role in hepatitis C virus assembly. *J.Biol.Chem.* 2008;283(42):28546-28562

Steinmann E, Brohm C, Kallis S, Bartenschlager R, Pietschmann T. Efficient trans-encapsidation of hepatitis C virus RNAs into infectious virus-like particles. *J.Virol.* 2008;82(14):7034-7046

Steinmann J, Becker B, Bischoff B, Paulmann D, Steinmann J, Steinmann E. Das murine norovirus - Ein neues surrogatvirus für die humanen noroviren? *Hygiene + Medizin* 2008;33(5):184-188

Übersichtsarbeiten

Ciesek S, Steinmann E, Manns MP, Wedemeyer

H, Pietschmann T. The suppressive effect that myriocin has on hepatitis C virus RNA replication is independent of inhibition of serine palmitoyl transferase. *J.Infect.Dis.* 2008;198(7):1091-1093

Pietschmann T, Steinmann E, Ciesek S. Hepatitis C virus cell culture models--new perspectives for research and clinic. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 2008;133(30):1580-1584

Buchbeiträge, Monografien

Pietschmann T. Full-length infectious HCV chimeras.-United States; 2009.-S.347-359

Abstracts

2008 wurden 10 Abstracts publiziert.

Stipendien

Bitzegeio, Julia: Reisestipendium der GSK-Stiftung

Haid, Sibylle: Travel Award für das 15th International Symposium on Hepatitis C Virus and related virusus in San Antonio, USA

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Thomas Pietschmann (Prof. Dr. rer. nat.): Editorial Board Mitglied von Journal of Virology und Journal of Hepatology; Fachgutachter für die Zeitschriften Journal of Virology, Gastroenterology, Virology, Gut, Journal of Hepatology, PLoS Pathogens, PLoS One, Nature; Fachgutachter für die DFG; Fachgutachter für AERES, Frankreich.

Infektionsimmunologie

■ Direktor: Prof. Dr. Tim Sparwasser

Tel.: 0511/220027200 • E-Mail: sparwasser.office@mh-hannover.de • <http://www.twincore.de/infektionsimmunologie.html>

Forschungsprofil

Vakzinierungen können als größter Erfolg der Immunologie angesehen werden und gelten als kosteneffektivste Maßnahmen der Medizin. Dennoch sterben jährlich Millionen an respiratorischen Infektionen, Durchfallerkrankungen, Tuberkulose, Malaria und AIDS. Somit existieren trotz des besserem Verständnis des Immunsystems seit den Pionierarbeiten von Edward Jenner für viele Erreger keine geeigneten Impfstrategien, die sowohl eine gute zelluläre wie humorale Immunantwort induzieren. Dies gilt insbesondere für sog. „split“ Vakzine, wo anstelle von attenuierten Erregern aufgereinigte Peptidantigene benutzt werden. Selbst in Bereichen, in denen durch moderne Antibiotikatherapie große Fortschritte erzielt wurden, entstehen als Folge der Intensivmedizin multiple Resistenzen, die drohen, uns in die Ära der prä-antibiotischen Medizin zurückzusetzen. Charles Janeway formulierte 1989 das „schmutzige Geheimnis des Immunologen“, das besagte, dass mit den Fortschritten der modernen Proteinbiochemie Immunisierungen mit aufgereinigten Proteinen immer ineffizienter wurden. Er postulierte, dass kontaminierende Faktoren von Pathogenen („pathogen associated molecular patterns“: PAMPs), die über sog. Mustererkennungsmoleküle („pattern recognition receptors“ PRRs) erkannt werden, essentiell sind für die Unterscheidung des Immunsystems zwischen „Selbst“ und „Nicht-Selbst“ und damit letztlich für den Impferfolg. Prof. Dr. Tim Sparwasser, Facharzt für Medizinische Mikrobiologie, leitet das Institut für Infektionsimmunologie am Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, Twincore, seit dem 15.09.2008. Sein Forschungsschwerpunkt liegt in der Untersuchung der Bedeutung von Mustererkennungsmolekülen z.B. aus der Familie der Toll-like Rezeptoren (TLRs) und der C-Typ Lektine (CLRs) für die Aktivierung der wichtigsten positiven Regulatoren des Immunsystems und Initiatoren adaptiver Immunantworten, der dendritischen Zellen (DCs). Ein weiterer Fokus sind Regulatorische T Zellen (Tregs), die man als Hauptgegenspieler von DCs bezeichnen könnte: Tregs verhindern über noch nicht komplett verstandene Mechanismen eine überschießende Immunantwort und limitieren T Effektorzell-Proliferation. Optimale Vakzinierungsstrategien gegen Pathogene könnten die Aktivierung bestimmter DC-Subpopulationen unter Vermeidung der Treg Expansion bzw. Induktion beinhalten. Vakzinierungsstudien, die im murinen Modellsystem auf Tregs und DCs abzielen, besitzen allerdings mehrere Limitationen: Tregs und DC Subpopulationen haben gemeinsam, dass diese in vivo einer detaillierten Untersuchung schlecht zugänglich sind. So existieren z.B. Subpopulationen von DCs in extrem geringer Anzahl in verschiedenen lymphatischen Organen, die teilweise sehr spezialisierte Aufgaben bis hin zur Induktion von Toleranz besitzen sollen. Da diese „regulatorischen Immunzellen“ z.T. sehr empfindlich auf ex vivo Isolation reagieren und in vivo bislang nur sehr unzureichend manipulierbar waren, ist der Wissenstand über Funktion und

Bedeutung von Tregs und DC Subpopulationen für die adaptive Immunität noch unvollständig. Ein weiterer komplizierender Faktor ist die Expression unterschiedlicher Mustererkennungsmoleküle oder unterschiedliche Expressionsprofile von PRRs auf DC Subpopulationen zwischen Maus und Mensch. Eine wichtige Zielsetzung des Instituts für Infektionsimmunologie ist es daher, molekulare Werkzeuge zu entwickeln, die eine genetische Manipulation von DCs und Tregs und damit letztlich physiologischere Modelle ermöglichen. Wir wollen anhand dieser Modelle die Funktion von Tregs und Subpopulationen von DCs in Infektion, Allergie und Toleranz untersuchen. In „humanisierten“ Modellen wird die Rolle von PRRs wie humanem TLR9 und DC-SIGN analysiert und Impfstrategien, die auf diese Moleküle abzielen, in vivo getestet. Dr. Jan Dudda (zuvor Benaroya Research Institute, Seattle) wird am Institut eine Nachwuchsgruppe zum Thema „Interaktion von dermalen DCs und Tregs“ etablieren.

Forschungsprojekte

Molekulare Mechanismen der DC-SIGN-vermittelten Immunevasion: Entwicklung eines murinen Krankheitsmodells zur Pathogenese der Tuberkulose

Weltweit ist nach Angaben der WHO ca. ein Drittel der Weltbevölkerung mit *Mycobacterium tuberculosis* infiziert. Mykobakterien werden überwiegend über die Atemwege übertragen und sind verantwortlich für fast 2 Millionen Todesfälle pro Jahr. Die akute aktive Tuberkulose macht nur ca. 10% aller Infektionen aus, meist sind die betroffenen Individuen asymptomatisch und nicht kontagiös. Die mykobakterielle Infektion wird zum Teil lebenslang durch das Immunsystem kontrolliert, und eine aktive Tuberkulose bricht erst dann aus, wenn diese Balance zwischen Erreger und Wirt gestört wird. Es ist unklar, warum die zelluläre Immunität vom T Helfer-1 (Th1)-Typ nicht ausreicht, um eine einmal erfolgte Infektion völlig auszuheilen bzw. sicher vor Re-infektion der Lunge zu schützen. Makrophagen gelten als Hauptzielzellen und zugleich wichtigste Effektorzellen der frühen mykobakteriellen Infektion, danach sind vor allem CD4+ und CD8+ T Zellen der adaptiven Immunantwort für die Kontrolle der Infektion verantwortlich. Die Rolle von dendritischen Zellen (DCs) in der Tuberkulose wurde erst in jüngster Zeit

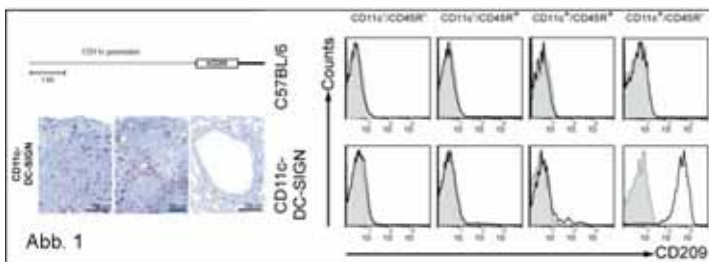


Abb. 1: Expression des humanen Transgens: DC-SIGN positive Zellen (braun) wurden immunhistochemisch in Lymphknoten, Milz und Lunge detektiert. Mittels FACS-Analyse lassen sich DC-SIGN-positive Zellen als CD11c-positive dendritische Zellen darstellen.

intensiver untersucht: Ähnlich wie Makrophagen besitzen DCs Oberflächenrezeptoren für Mykobakterien, wie z.B. den Fc-Rezeptor, Komplementrezeptoren (CD11b, CD11c) und den Mannoserezeptor (MR), und gelten außerdem als Hauptproduzenten von Interleukin 12 (IL-12), das eine essentielle Bedeutung in der Induktion von Th1 Antworten und damit in der Kontrolle der mykobakteriellen Infektion besitzt.

DC-SIGN („Dendritic Cell-Specific ICAM-3 Grabbing Non-integrin“ = CD209), ein Rezeptor für mannosylierte Oberflächenantigene von verschiedenen Pathogenen, bindet ebenfalls an Mykobakterien und ist im Menschen spezifisch auf myeloiden DCs exprimiert. In vitro Experimente haben gezeigt, dass DC-SIGN nicht nur den wichtigsten Liganden für mannosyliertes Lipoarabinomannan (Man-LAM), Zellwandbestandteile langsam wachsender Mykobakterien, auf DCs darstellt, sondern auch, dass humane DCs nach DC-SIGN Bindung und LPS Stimulation vermehrt Interleukin 10 (IL-10) produzieren. Diese Beobachtung führte zu der Hypothese, dass DC-SIGN über Inhibition von aktivierenden Toll-like Rezeptor (TLR) Signaling zur Immunevasion (Th2 Bias) beiträgt. Die Rolle von DC-SIGN in vivo war bislang ungeklärt. Ziel unserer Studie war es, ein transgenes (tg) Modell zur Pathogenese der Tuberkulose zu etablieren, um die Bedeutung von DCs und humanem DC-SIGN in vivo für die Immunevasion von Mykobakterien zu verstehen (Schäfer et al. Journal of Immunology 2008). In der Maus gibt es verschiedene Homologe des humanen DC-SIGN-Moleküls, keines ist nach derzeitigem Wissenstand jedoch wie im Menschen auf myeloiden DCs exprimiert. Unter der Kontrolle des murinen CD11c Promoters wurde daher die cDNA des humanen CD209 Moleküls transgen in allen konventionellen DCs exprimiert (Abb. 1). [Abbildung1] Nach der Etablierung transgener Linien („hSIGN Linie“) haben wir Kontroll-DCs (= „Wildtyp“: wt) und hSIGN DCs zunächst in vitro mit Mykobakterien infiziert. Interessanterweise waren im Gegensatz zu den publizierten humanen Daten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der IL10 Sekretion detektierbar: In vitro wurden DCs aus tg Mäusen und nicht-transgenen mit lebenden Mycobacterium Bovis (BCG), Zellwandbestandteilen von M. tuberculosis (Mtb) (Kollaboration mit J. Belisle, University of Colorado), sowie lebenden Mtb (Kollaboration S. Ehlers, Borstel) stimuliert und die Zytokinspiegel verglichen. Im Kulturüberstand stimulierter DC-SIGN+-Zellen war 50-75% weniger IL-12-p40 und IL-12-p70 messbar als in Kontroll-DCs. Keine signifikanten Unterschiede zwischen tg und Kontroll- (wt) Zellen konnten gezeigt werden, wenn ausschließlich Toll-like-Rezeptor (TLR) Liganden wie z.B. CpG benutzt wurden. Die Unterschiede im Zytokinprofil konnten nur bei DCs (die das Transgen exprimieren) beobachtet werden, die Makrophagen von DC-SIGN tg und Kontroll-Mäusen zeigten ähnliche Zytokinspiegel nach Infektion mit Mykobakterien. Die verminderten IL12 Spiegel ließen sich funktionell als reduziertes Th1 priming sowohl in CD4 wie auch in CD8 T Zellen reproduzieren. Wegen der unterschiedlichen intrazytoplasmatischen Domäne der murinen Formen von DC-SIGN, die nicht das im Primaten hochkonservierte Motiv aus sauren Aminosäuren (EEE) in Kombination mit einem Di-Leucin Motiv (LL) exprimieren, waren 10 verschiedene DC-SIGN Mutanten mittels PCR hergestellt und subkloniert worden (inklusive Delta 20, bzw. Delta 35 und human-murinen chimären Mutanten), von denen ursprünglich Erkenntnisse über den DC-SIGN-vermittelten Pathomechanismus erwartet worden waren. Allerdings konnten wir schon mit DCs aus wt und tg Tieren keine veränderte Kompartimentierung des Antigens durch DC-SIGN beobachten, wie ursprünglich für andere DC-SIGN Liganden (HIV) beschrieben. Auch biochemisch über Fraktionierung der lysosomalen und endosomalen Kompartimente (Percoll-Gradient, Fraktionierung über Bestimmung der β -Hexoseaminidase-Aktivität) waren keine auffälligen Unterschiede zwischen wt und tg Zellen bezüglich der Prozessierung von Mykobakterien sichtbar. Die Struktur-Funktionsanalyse der intrazellulären Domäne von DC-SIGN könnte noch für den Aspekt der Beeinflussung von TLR Signalwegen attraktiv werden: Humanes DC-SIGN enthält ein tyrosin-basiertes Motiv, das ebenfalls nicht in der Maus anzutreffen ist, und das an ITAM oder ITIM Motive erinnert. Daher ist ein Teil der 10 Konstrukte,

in denen die putativen Internalisierungsmotive bzw. das Tyrosinmotiv durch neutrale Aminosäuren (Alanin, Phenylalanin) ersetzt wurden, für zukünftige Studien interessant. Die Zytokindaten legten einen Einfluss von DC-SIGN auf TLR-vermittelte Signalwege nahe, wie bereits für humane DCs postuliert. Wir haben daher Western-Blot Analysen sowie EMSAs für NFkappaB durchgeführt, konnten jedoch trotz der deutlichen Unterschiede in den IL12 Spiegeln keinen Einfluss des Transgens auf p38/Erk oder JNK Aktivierung feststellen. Ebenfalls kein Einfluss konnte detektiert werden für die frühe NFkappaB Aktivierung (5-30 Minuten). Von der Gruppe um Y. van Kooyk (Univ. Amsterdam) wurden mittlerweile humane Daten publiziert, die einen DC-SIGN Einfluss auf die späte NFkappaB-Aktivierung suggerieren. Eine Raf-Kinase scheint in humanen DCs involviert zu sein. Erste Daten in unseren tg DCs legen ähnliche Effekte nahe, die in Zukunft in unseren Systemen im Detail weiterverfolgt werden. Erste Studien zu Lectin-vermittelten Signalkaskaden wurden bereits in Kollaboration mit der Arbeitsgruppe um J. Ruland (TUM) publiziert (Gross et al. Nature 2006). Der Vorteil im murinen System ist der Verfügbarkeit der entsprechenden Gen-defizienten Mäuse, wir haben bereits DCs aus DC-SIGNtg*Myd88-defizienten und DC-SIGNtg*CARD9-defizienten DCs hergestellt, um unsere Hypothesen weiterzuverfolgen. In den folgenden Studien haben wir uns daher zunächst auf die in vivo Bedeutung von DC-SIGN in der mykobakteriellen Infektion fokussiert. Hierfür wurden Gruppen von transgenen und Kontroll-Mäusen intravenös mit BCG infiziert. Entgegen der Erwartung und Ausgangshypothese (verminderte IL12 Spiegel = verminderte Th1 Antwort = verminderte Pathogenclearance) zeigte der Vergleich der Keimzahlen (Koloniebildende Einheiten / CFU) in Leber und Milz keinen Unterschied zwischen DC-SIGN tg und wt Tieren. Im physiologischeren Infektionsmodell mit krankheitsrelevanten Erregern (humanpathogenen Mtb, Kollaboration S. Ehlers, Borstel) wurden die Keimzahlen in der Lunge nach Aerosolinfektion verglichen. Auch hier waren keine Unterschiede zwischen den beiden Mausstämmen zu beobachten. Wichtigste Zielgröße war allerdings das Überleben der „humanisierten“ Mtb-infizierten Mäuse im Vergleich mit Kontrollmäusen. Interessanterweise war das Überleben der tg Tiere entgegen unserer Ausgangshypothese sowohl nach Inhalation von 100 KBE/Lunge (Niedrigdosis-Experiment), bzw. 2000 KBE/Lunge (Hochdosis-Experiment) signifikant verbessert. Obwohl wir im Serum während der Infektion bezüglich der Zytokinwerte für (IL-10, IL-12 und TNF-alpha) keine deutlichen Unterschiede fanden, zeigten aufgereinigte CD8+ T Zellen aus infizierten tg Mäusen nach in vitro Re-Stimulierung (Ko-Kultur mit Mtb Spiegel als Peptid-beladenen DCs) reduzierte Interferon-gamma Indikator einer reduzierten Th1 Immunantwort. Auffälligster Unterschied und bisher einzige Erklärung für das verbesserte Überleben der transgenen Tiere waren histologische Befunde: hSIGN Mäuse zeigten reduzierte Gewebepathologie v.a. zu späten Zeitpunkten (Tag 150) der Infektion mit Mtb. Wir haben daher unsere Ausgangshypothese dahingehend korrigiert, dass DC-SIGN als im Primaten hochkonserviertes Molekül möglicherweise nicht primär dem Pathogen nützt (im Sinne der Immunevasion), sondern dass (über zukünftig zu definierende Signalmechanismen) das Überleben des Wirtes mit einer chronischen Infektion bei verringerter Entzündung und Gewebe(immun)pathologie verbessert ist. Eine detaillierte Untersuchung der Effektor-T-Zellantworten in hSIGN und wt Mäusen soll in Zukunft erfolgen. Eine interessante alternative Hypothese, die ebenfalls weiterverfolgt werden soll, ist die DC-SIGN-abhängige Induktion von regulatorischen T Zellen. Für andere CLRs, z.B. DEC-205, wurde nach Antigenaufnahme über dieses Lektin eine Expansion von Tregs beobachtet, die Effektor-T-Zellantworten und damit Immunpathologie unterdrücken können.

Gerade bei chronischen Infektionen wie der Tuberkulose könnten induzierte Tregs einen wichtigen Mechanismus der Pathogenpersistenz darstellen. Aufgrund des von uns generierten Mausmodells haben wir möglicherweise einen Paradigmenwechsel eingeleitet, und tatsächlich existieren mittlerweile auch humane Studien zu Polymorphismen, die zeigen, dass erhöhte DC-SIGN Expression mit verbesserter Prognose in der mykobakteriellen Infektion einhergeht. Dieser erste Beweis für die protektive Bedeutung von DC-SIGN in der Verhinderung von Immunpathologie einer der wichtigsten Infektionskrankheiten der Menschheit hat damit möglicherweise wichtige therapeutische Konsequenzen. Experimentelle, auf DC-SIGN abzielende Therapieformen (z.B. Blockierung mittels spezifischer Antikörper) müssten gegebenenfalls auch in Abhängigkeit von Ergebnissen aus weiteren zukünftigen Studien hinterfragt werden. Aus unseren Arbeiten ergab sich eine erfolgreiche Antragstellung für ein internationales Konsortium (EUREKA Projekt), im Rahmen dessen Vakzinierungen über DC-SIGN Targeting optimiert werden sollen. Weitere Informationen s. Schaefer, et al. J Immunol 180:6836-6845.

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Entwicklung BAC („Bacterial Artificial Chromosome“) transgener Mausmodelle zur Analyse der Rolle von Dendritischen Zellen in der Pathogenese des allergischen Asthmas

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

In vivo Analyse der Rolle von regulatorischen T Zellen (Tregs) in der Tumorgenese: Immunregulation durch spezifische Manipulation von Tregs und Optimierung von Vakzinierungsstrategien

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

A glycomics approach for the treatment of cancer: Role of human DC-SIGN in humanized mouse models.

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.); Förderung: EUREKA

TLR „humanisierte“ BAC transgene Mausmodelle: Testung von TLR-Liganden als Adjuvantien

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft / NIAID Subcontract

Rolle von TLRs für Parapocken-Erkennung

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Rolle „lymphoider“ DC Subpopulationen in Infektionen

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.); Förderung: DC-Thera

Originalpublikationen

Edele F, Molenaar R, Gütle D, Dudda JC, Jakob T, Homey B, Mebius R, Hornef M, Martin SF. Cutting edge: instructive role of peripheral tissue cells in the imprinting of T cell homing receptor patterns. *J.Immunol.* 2008;181(6):3745-3749

Heit A, Gebhardt F, Lahl K, Neuenhahn M, Schmitz F, Anderl F, Wagner H, Sparwasser T, Busch DH, Kastenmüller K. Circumvention of regulatory CD4(+) T cell activity during cross-priming strongly enhances T cell-mediated immunity. *Eur. J.Immunol.* 2008;38(6):1585-1597

Lembo A, Pelletier M, Iyer R, Timko M, Dudda JC, West TE, Wilson CB, Hajjar AM, Skerrett SJ. Administration of a synthetic TLR4 agonist protects mice from pneumonic tularemia. *J.Immunol.* 2008;180(11):7574-7581

Martin SF, Dudda JC, Bachtanian E, Lembo A, Liller S, Durr C, Heimesaat MM, Bereswill S, Fejer G, Vassileva R, Jakob T, Freudenberg N, Termeer CC, Johner C, Galanos C, Freudenberg MA. Toll-like receptor and IL-12 signaling control susceptibility to contact hypersensitivity. *J.Exp.Med.* 2008;205(9):2151-2162

Osorio F, Leibundgut-Landmann S, Lochner M, Lahl K, Sparwasser T, Eberl G, Reis E Sousa C. DC activated via dectin-1 convert Treg into IL-17 producers. *Eur.J.Immunol.* 2008;38(12):3274-3281

Schaefer M, Reiling N, Fessler C, Stephani J, Taniuchi I, Hatam F, Yildirim AO, Fehrenbach H, Walter K, Ruland J, Wagner H, Ehlers S, Sparwasser T. Decreased pathology and prolonged survival of human DC-SIGN transgenic mice during mycobacterial infection. *J.Immunol.* 2008;180(10):6836-6845

Abstracts

2008 wurden 9 Abstracts publiziert.

Master

Mayer, Christian: Targeting of regulatory T cells for augmentation of anti-tumour immunity and mechanisms for the generation of induced regulatory T cells.

Stipendien

Mayer, Christian: Studienstiftung des deutschen Volkes: Targeting of regulatory T cells.

Schrauf, Catharina: Boehringer Ingelheim PhD Fellowship: Analysis of dendritic cell function in vivo.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.): Vorstandsmitglied SFB/TR22; Projektkoordinator der Studienstiftung des deutschen Volkes, Lebenswissenschaftliches Kolleg, Fachbereich Immunologie; Gutachter der DFG, Telethon (Italien), Israel Science Foundation, Studienstiftung des deutschen Volkes; Gutachter-tätigkeit für die Zeitschriften *J. Immunology*, *Trends in Immunology*, *Immunology*, *Immunobiology*, *Immunology Letters*, *Human Immunology*, *Journal of Investigative Dermatology*, *International Archives of Allergy and Immunology*, *BioTechniques*, *Life Sciences*, *Expert Review of Vaccines*, *FEMS Immunology & Medical Microbiology*.

Schwerpunktprogramme

REBIRTH

Exzellenzcluster / Cluster of Excellence REBIRTH – „From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“

- **Sprecher:** **Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Haverich,**
Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

- **stellv. Sprecher:** **Prof. Dr. Christopher Baum,**
Experimentelle Hämatologie

Prof. Dr. Ulrich Martin,
LEBAO (LeibnizForschungslaboratorium für Biotechnologie und
künstliche Organe) & Herz-, Thorax-, Transplantations- und
Gefäßchirurgie

- **Kontakt:** **Dipl.-Ing. Tilman Fabian,**
Business Manager REBIRTH
Tel.: 0511 / 532-5204 • E-Mail: fabian.tilman@mh-hannover.de • www.rebirth-hannover.de • www.mh-hannover.de/rebirth.html

Forschungsprofil/Forschungsprojekte

Die Medizinische Hochschule Hannover (MHH) ist bereits seit vielen Jahren auf hohem wissenschaftlichem Niveau auf dem Gebiet der regenerativen Medizin tätig, und konnte sich somit im Jahr 2006 im Exzellenzwettbewerb des Bundes und der Länder mit dem Antrag für den Exzellenzcluster REBIRTH (Von Regenerativer Biologie zu Rekonstruktiver Therapie) erfolgreich gegen Konkurrenten aus den verschiedensten Forschungsbereichen durchsetzen.

Die Exzellenzinitiative wurde von Wissenschaft und Politik gemeinsam entwickelt und hat zum Ziel, die Spitzenforschung in Deutschland zu stärken und die internationale Wettbewerbsfähigkeit zu verbessern. An REBIRTH beteiligt sind neben der MHH sechs weitere Partner: die Leibniz Universität Hannover, die Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, das Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, die Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft mit ihrem Institut für Tierzucht in Neustadt-Mariensee, das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig und das Max-Planck-Institut Münster. Durch diese hochschul- und fächerübergreifende Ausrichtung soll die wissenschaftliche Vernetzung und Kooperation nicht nur zwischen den verschiedenen Einrichtungen der Universitäten sondern auch durch außeruniversitäre Forschungsinstitute sowie Industriepartner erreicht werden.

Vor dem Hintergrund bedeutender Vorleistungen der MHH konzentriert sich der Exzellenzcluster REBIRTH auf Erkrankungen des blutbildenden Systems (einschließlich Immunität), des Herzens, des

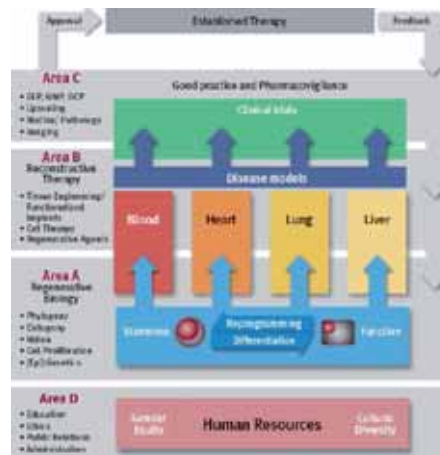
REBIRTH

respiratorischen Systems, der Leber und pankreatischer Betazellen. Unsere Tiermodelle spannen einen weiten Bogen von Nagern über Haustiere bis hin zu Primaten, einschließlich der jeweiligen Stammzelltechnologien. Sorgfältig geplante klinische Studien werden bereits durchgeführt und weiter ausgebaut.

Die Forschungsschwerpunkte erstrecken sich von der molekularen und zellbiologischen Untersuchung von Organregeneration und Stammzellen über Zell- und Gewebe-Züchtung und umfassen im Einzelnen:

- Zelltherapien und (embryonale) Stammzellen
- Zell-Reprogrammierung, -Differenzierung und -Proliferation
- molekulare Toxikologie und Genetik
- Tissue Engineering („Gewebezüchtung“)
- (Bio-)Materialien & Polymere
- Nanotechnologie, Lasereinsatz und Biophotonik
- Fluidströmung & Biothermodynamik
- Bildgebende Verfahren
- Biokompatibilität
- „GLP“-Verfahren „Good Laboratory/Manufacturing/Clinical Practice“
- Klinische Studien

Ein wesentlicher Meilenstein für die Entwicklung des Exzellenzclusters REBIRTH ist die im Mai 2008 erfolgte Eröffnung des Hans-Borst-Zentrums für Herz- und Stammzellforschung (HBZ) mit Platz für mehr als 110 Wissenschaftler auf insgesamt 3.300 Quadratmetern. Somit können im HBZ insgesamt 13 der 40 Forschergruppen des Exzellenzclusters interdisziplinär an innovativen Therapien zur Regeneration von Herz, Lunge, Leber und Blut zusammenarbeiten. Die Kosten des Gebäudes in Höhe von 13,5 Millionen Euro wurden ausschließlich durch die privaten Mittel der Braukmann-Wittenberg-Stiftung finanziert. Für REBIRTH ist das Forschungsgebäude von maßgeblicher Bedeutung, denn ein wesentliches Förderkriterium der Exzellenzinitiative ist die wissenschaftliche Vernetzung und Kooperation der Arbeitsgruppen untereinander.



Der Exzellenzcluster REBIRTH ist in vier Bereiche gegliedert (s. Abbildung):

- A) Regenerative Biologie mit Themenfeldern um (Zell-)Reprogrammierung, Differenzierung, Organogenese und Alterung.
- B) Rekonstruktive Therapien in präklinischen Modellen mit Zelltherapie, Tissue Engineering, funktionalisierten Implantaten und den erforderlichen Technologien und
- C) Translation mit bildgebenden Verfahren und klinischen Studien.
- D) Der übergreifende Bereich D bündelt die Ausbildungsprogramme.

Forschungsbereich A: Regenerative Biology and Related Sciences

Unsere Forschungsaktivitäten in diesem Bereich werden durch zwei kooperative Forschungsabteilungen geleitet, die sich auf Stammzellbiologie und Regeneration sowie Organogenese konzentrieren. Ziel unserer Arbeit ist es, tiefere Einblicke in die grundlegenden Mechanismen der genetischen und epigenetischen Re-Programmierung zu erhalten.

Ein zentrales Forschungsanliegen des Bereichs A besteht in der Entschlüsselung der genetischen Mechanismen, welche die Embryonalentwicklung der Wirbeltiere kontrollieren. Wir bemühen uns dabei besonders, ein Verständnis der molekularen und zellulären Prozesse zu gewinnen, die für die Entwicklung von Organen wichtig sind, die sich aus dem Mesoderm ableiten. Um dieses Ziel zu erreichen, werden alle modernen Methoden der Molekular- und Zellbiologie eingesetzt. Wir benutzen embryologische Methoden, um Fragen der Zell- und Gewebeinteraktion in unserem Modellsystem Maus zu untersuchen. Daneben wenden wir genetische Methoden an, wie Transgene oder gezielte Mutagenese, um die Funktionen von Genen *in vivo* und *in vitro* zu analysieren.

Weiterhin werden physiko-chemische (massenspektroskopische) und Array-Untersuchungen des Glycoms und des Glycanerkennungspotentials von Stamm- und Vorläuferzellen durchgeführt. Deren Veränderungen während der Differenzierung, Re-Programmierung und Krankheitsentstehung werden verfolgt, um neue Zucker-basierte Biomarker für ein effizientes Zellstaging zu identifizieren und zu charakterisieren.

Zur Zeit liegt ein weiterer wichtiger Forschungsschwerpunkt in der Charakterisierung von murinen und humanen induziert pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen), der hepatischen Differenzierung von Stammzellen, der *in vitro* Phänotypisierung von metabolischen Lebererkrankungen und zellbasierte Therapien für die Leber. Die langfristige Perspektive dieses Forschungsschwerpunktes ist, neue therapeutische Ziele mit Hilfe krankheitsspezifischer iPS-Zellen und deren Abkömmlinge zu identifizieren und stammzellbasierte Behandlungen für metabolische/genetische Krankheiten zu untersuchen. In näherer Zukunft werden sowohl microRNA Analysen bestimmter Stadien der Leberentwicklung und hepatischer Zelldifferenzierung als auch epigenetische Veränderungen während dieser Prozesse durchzuführen sein.

Zudem wird im Forschungsbereich A die Bedeutung von Notch Signalen bei verschiedenen Entwicklungsprozessen, sowie Struktur-Funktionsbeziehungen verschiedener Notchliganden analysiert. Es wird die Rolle von Notchsignalen im vaskulären System sowie der Lunge untersucht. Weitere Projekte befassen sich mit der Bedeutung posttranslationaler Modifikationen und verschiedener Proteindomänen des Notchliganden Delta1, der Darstellung von Notchaktivität im Embryo mittels Reportergenen,

sowie der biochemischen Funktion des atypischen „Liganden“ Delta3. Die Forschungsarbeiten in Bereich A interagieren in vielfältiger Weise mit Bereich B.

■ Area Manager: A. Gossler, Molecular Biology; H. Schöler, Max-Planck-Institute for Molecular Biomedicine, Münster

Working/Research Groups

Research Group „Reprogramming“

■ H. Niemann, Friedrich-Loeffler-Institute (FLI), Institute of Farm Animal Genetics, Mariensee; T. Moritz, REBIRTH, Hannover

Junior Research Group „Stem Cell Biology“

■ H. Schöler, Max-Planck-Institute for Molecular Biomedicine, Münster; T. Cantz, REBIRTH, Hannover

Junior Research Group „Differentiation“

■ C. Baum, H. Klump, Department of Experimental Hematology; S. Lenzen, Department of Clinical Biochemistry

Junior Research Group „Stem Cell Glycans“

■ R. Gerardy-Schahn, H. Bakker, Institute for Cellular Chemistry and Neuroanatomy; T. Scheper, Leibniz University Hannover/Technical Chemistry

Working Group „Cell Surgery“

■ A. Heisterkamp, Leibniz University Hannover/Laser Zentrum Hannover e. V.

Service Unit „Embryonic Stem Cells “

■ R. Blasczyk, P. Horn, T. Müller, Institute for Transfusion Medicine; H. Hedrich, Institute of Laboratory Animal Science

Research Group „Liver Regeneration“

■ M. Manns, L. Zender, Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

Working Group „Proliferation Control“

■ N. Malek, Institute for Molecular Biology; M. Gaestel, Institute for Biochemistry

Research Group „Cardiac Organogenesis“

■ A. Kispert, Institute for Molecular Biology

Research Group „Organogenesis/Notch Signalling“

■ A. Gossler, Institute for Molecular Biology

Junior Research Group „Regenerative Agents“

■ H. Drexler, F. Limbourg, Department of Cardiology and Angiology

Forschungsbereich B: Reconstructive Therapy in Preclinical Models

Um dysfunktionelle Organe und Gewebe zu ersetzen oder ihre Funktion wieder herzustellen, konzentrieren wir uns auf Zelltherapie und Gewebetechnik. Eines der Ziele im Forschungsbereich B ist, ein biohybrides Lungenersatzsystem zu entwickeln, welches die Funktion des geschädigten Organs vollständig übernehmen kann. In einem ersten Ansatz wird versucht, die Einsatzdauer der bereits erhältlichen Lungenersatzsysteme zu erhöhen. Um dieses Ziel zu erreichen, werden die blutkontaktierenden Komponenten mit Zellen des Blutgefäßsystems (Endothelzellen) besiedelt.

Einen Durchbruch in der Forschung stellt die Entwicklung von neuen Methoden zur Reprogrammierung von Körperzellen zu iPS-Zellen dar. iPS-Zellen lassen sich im Labor nahezu unbegrenzt vermehren und in viele Zelltypen differenzieren, diese Eigenschaften wurden zuvor nur in embryonalen Stammzellen beobachtet. Im Gegensatz zu diesen ist die Gewinnung von iPS-Zellen ethisch unbedenklich und bietet erstmals die Möglichkeit einer Zelltherapie mit körpereigenen Stammzellen ohne das Risiko einer Abstoßungsreaktion. Bisher bergen iPS-Zellen aufgrund der zu ihrer Herstellung verwendeten Methoden noch gewisse Risiken, die ihre klinische Anwendung verhindern. Große Hoffnungen werden daher zurzeit auf die Entwicklung verbesserter Herstellungsmethoden gesetzt, die den therapeutischen Einsatz von iPS-Zellen zur Behandlung verschiedenster Erkrankungen in Zukunft ermöglichen könnten.

Ein Schwerpunkt der experimentellen Untersuchungen ist zudem die hepatische Differenzierung von embryonalen Stammzellen bzw. iPS-Zellen und die Repopulation mit stammzellabgeleiteten Hepatozyten in standardisierten Mausmodellen. Zusätzlich ist die Entwicklung klinisch relevanter Leberrepopulationsverfahren zur Verbesserung der Zelltherapie bei metabolischen Lebererkrankungen relevant.

Künstlicher Gewebeersatz besitzt i.A. nicht die Funktionalität des natürlichen Vorbildes, da dieses bisher nicht in seiner Komplexität nachgebildet werden kann. Um diese Funktionalität zu erreichen, sollen verschiedene vitale Zellen und Biowirkstoffe mittels Laser-Induziertem Vorwärts-Transfer (LIFT) in komplexen dreidimensionalen Strukturen angeordnet werden.

Abschließend werden im Forschungsbereich B biothermodynamische Prozesse, die der Kryokonservierung biologischer Proben zugrunde liegen, analysiert. Dabei sind Kryokonservierungsstrategien für Stammzellen, Gewebe und Produkte aus dem Tissue Engineering zu entwickeln. Der Einfluss biologischer Temperatur-Transport-Mechanismen auf Zell-Zell-Interaktionen, die Signalübertragung sowie Veränderungen in Proteinen und Membranen wird geprüft.

■ Area Manager: C. Baum, Experimental Hematology; W. Ertmer, Leibniz University Hannover/Quantum Optics and Laser Zentrum Hannover e. V.

Working/Research Groups

Junior Research Group "Cardiovascular Cell Therapy"

■ H. Drexler, K. Wollert, J. Heineke, Department of Cardiology and Angiology

Junior Research Group „Hematopoietic Cell Therapy“

■ C. Baum, A. Schambach, Department of Experimental Hematology; C. Klein, Department Pediatric Hematology and Oncology

Research Group „Lymphatic Cell Therapy“

■ A. Ganser, R. Striepecke, Department Hematology, Oncology and Hemostaseology

Junior Research Group „Lymphocyte Biology“

■ R. Förster, A. Krueger, Institute of Immunology; Reinhardt Pabst, Institute of Anatomy

Junior Research Group „Hepatic Cell Therapy“

■ M. Manns, M. Ott, M. Bock, Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology; C. Guzman, Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig

Research Group „Tolerance“

■ R. Blasczyk, Department of Transfusion Medicine; E. Jäckel, Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology; G. Behrens, Clinical Immunology and Rheumatology; C. Guzman, Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig

Working Group „Cardiorespiratory Tissue Engineering“

■ U. Martin, A. Haverich, Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO

Junior Research Group „Myocardial Tissue Engineering“

■ U. Martin, I. Gruh, Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO

Working Group „Bioartificial Lung“

■ S. Fischer, Center for Cardiac, Thoracic, Transplant and Vascular Surgery; U. Martin, C. Hess, Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO; T. Welte, Department of Pneumology

Working Group „Biomaterials“

■ I. Nolte, J. Bullerdiek, H. Murua Escobar, University of Veterinary Medicine Hannover/Small Animal Clinic

Working Group „Basic Mechanisms of Tissue Formation“

■ D. Manstein, M. Furch, M. Gaestel, Institute for Biophysical Chemistry; B. Brenner, Institute for Molecular & Cellular Physiology

Junior Research Group „Polymer Design“

■ T. Scheper, A. Kirschning, P. Behrens, G. Dräger, Leibniz University Hannover/Institutes of Organic, Technical and Inorganic Chemistry

Working Group “Biomedical Process Technology”

■ B. Glasmacher, W. Wolkers, Leibniz University Hannover/Institute for Multiphase Processes and Centre for Biomedical Engineering

Junior Research Group „Biothermodynamics“

■ B. Glasmacher, W. Wolkers, N. Hofmann, Leibniz University Hannover/Institute for Multiphase Processes and Centre for Biomedical Engineering

Research Group „Biofluid Mechanics“

■ B. Glasmacher, W. Wolkers, S. Besdo, Leibniz University Hannover/Institute for Multiphase Processes and Centre for Biomedical Engineering

Working Group “Nanoengineering”

■ W. Ertmer, B. Chichkov, Leibniz University Hannover/Quantum Optics and Laser Zentrum Hannover e. V.

Working Group „Biophotonics“

■ W. Ertmer, A. Heisterkamp, Leibniz University Hannover/Quantum Optics and Laser Zentrum Hannover e. V.

Research Group „Biological Laser Printing“

■ B. Chichkov, L. Koch, Laser Zentrum Hannover e.V./Nanotechnology Department

Junior Research Group „Nanoparticles“

■ B. Chichkov, S. Barcikowski, Laser Zentrum Hannover e.V. /Nanotechnology Department

Research Group „Nanosurfaces“

■ B. Chichkov, A. Ovsianikov, Laser Zentrum Hannover e.V./Nanotechnology Department

Forschungsbereich C: Translation

Bereich C liefert wichtige technologische Plattformen für die Forschungsbereiche A und B und ist gleichzeitig für die Überführung der Ergebnisse von Bereich B in die klinische Anwendung entscheidend. Dazu müssen die erforderlichen Voraussetzungen geschaffen werden, um Zell- und Gewebekultur in einer klinisch relevanten Größenordnung zu ermöglichen. Dies beinhaltet z.B.

- Entwicklung und Optimierung der Produktion von Wachstums- und Differenzierungsfaktoren

REBIRTH

- Design von Bioreaktorsystemen für die Kultivierung/Generierung künstlicher Gewebestrukturen unter kontrollierten und reproduzierbaren Bedingungen
- Optimierung der Kultivierungsbedingungen und Entwicklung von Bioreaktorsystemen für die large oder clinical scale Stammzellkultivierung
- Erweiterung methodischer Ansätze für die Entwicklung analytischer Systeme zur Beobachtung von Stammzellwachstum und Differenzierung
- Entwicklung von maßgeschneiderten Biomatrizes durch Oberflächenfunktionalisierung und/oder Integration von Microsphären als „controlled release system“

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt im Bereich C besteht in der Durchführung verschiedener Tests zur Verträglichkeit von Implantaten und künstlichen Geweben, wie z.B. die Testung auf Zytotoxizität nach ISO 10993-5 und die histopathologische Aufarbeitung und Bewertung von Implantat-Gewebe Grenzflächen nach ISO 10993-6.

Für die Zukunft werden Testungen auf Genotoxizität (ISO 10993-3), Hämokompatibilität (ISO 10993-4) sowie Irritation und Sensibilisierung (ISO 10993-10) etabliert; weiterhin werden verschiedene Methoden zur Bewertung der Toxizität von Nanopartikeln und zur Analyse der bakteriellen Adhäsion und Proliferation aufgebaut.

■ Area Manager: B. Schlegelberger, Institute of Cell and Molecular Pathology; H. Drexler, Department of Cardiology and Angiology

Working/Research Groups

Junior Research Group „Genetic & Epigenetic Integrity“

■ B. Schlegelberger, C. Rudolph, Institute of Cell and Molecular Pathology

Service Unit „Pathology of experimental animal models“

■ H. Kreipe, G. Büsche, Institute of Pathology

Service Unit „Molecular Toxicology“

■ J. Borlak, Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine

Service Unit „Molecular Imaging and Marketing“

■ B. Sodeik, Department of Virology; C. Baum, Department of Experimental Hematology; J. Bode, Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig/Epigenetic Regulation

Service Unit „Magnetic Resonance Tomography/Imaging (MRI)“

■ H. Drexler, K. Wollert, M. Meier, Department of Cardiology and Angiology; H. Hedrich, Institute of Laboratory Animal Science

Junior Research Group „Large Scale Production“

■ T. Scheper, P. Behrens, I. Majore, Leibniz University Hannover/Institute of Technical Chemistry (TCI)

Service Unit „Biocompatibility“

■ A. Haverich, A. Loos, Centre of Competence “Cardiovascular Implants”

Service Unit „GXP – Good Laboratory/Manufacturing/Clinical Practice“

■ H. Hauser, D. Wirth, Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig; M. Eder, M. Scherr, Department of Haematology & Onkology

Support of Clinical Studies

■ H. von der Leyen, Hannover Clinical Trial Center (HCTC) GmbH

Area D: Human Resources

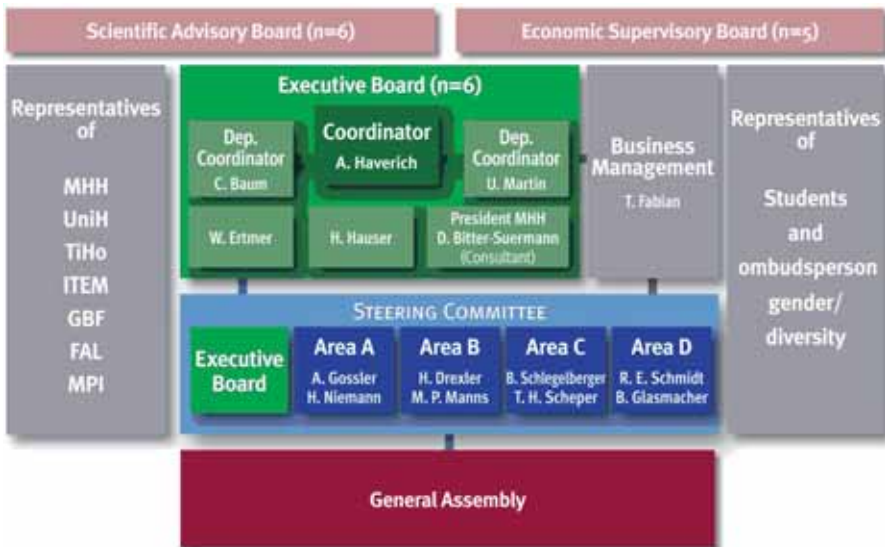
Insgesamt konnten im Rahmen des Exzellenzclusters REBIRTH bisher rund 140 neue und aus REBIRTH-Mitteln vergütete Arbeitsplätze geschaffen werden, weitere 110 Forscher erhalten eine Finanzierung aus anderen Mitteln. Insgesamt sind 250 Personen in REBIRTH-Arbeitsgruppen involviert. Seit dem Projektbeginn im November 2006 konnte eine W3 Professur erfolgreich besetzt werden, zwei weitere W3 Vakanzen sind kommissarisch besetzt, die Berufungsverfahren laufen. Diese Professuren arbeiten derzeit unter verwaltender Besetzung. Im gleichen Zeitraum wurden fünf W2 Professuren installiert. Aufgrund dieser erfolgreichen Stellenbesetzungen konnten im Jahr 2008 auch die letzten drei der insgesamt 40 Forschergruppen ihre Arbeit aufnehmen.

Nicht zuletzt ist die Entwicklung nachhaltiger Ausbildungs- und Diversitätsprogramme ein wichtiger Bestandteil des REBIRTH-Konzepts. Somit sind im Rahmen des PhD Programms „Regenerative Sciences“ im Wintersemester 2008 insgesamt 19 neue, davon 12 über REBIRTH finanzierte PhD-Studenten aufgenommen worden. Weitere Informationen zum PhD-Programm sind im Kapitel “HBRS, Hannover Biomedical Research School” (PhD Program Regenerative Sciences) sowie auf der Internetseite www.rebirth-hannover.de (PhD-Programm) zu finden.

Als Teil der gleichstellungsorientierten Personalentwicklung von REBIRTH wurde aus Overheadmitteln von November 2007 bis November 2008 das Mentoring Programm für Nachwuchswissenschaftlerinnen der MHH in der 3. Auflage finanziert. Das Programm wurde dieses Mal für alle an REBIRTH beteiligten Institutionen (s.o.) geöffnet. Als Mentees nahmen vier REBIRTH Wissenschaftlerinnen an dem Programm teil, das u.a. auch sechs Workshops zu verschiedenen Themen wie Führung & Projektmanagement oder Berufungstraining umfasste. Auch auf Seiten der Mentoren war REBIRTH stark vertreten: 12 der 24 Mentoren waren REBIRTH Mitglieder.

■ Area Manager: R. Schmidt, Department of Clinical Immunology; B. Glasmacher, Leibniz University Hannover/Multiphase Flow and Centre for Biomedical Engineering

REBIRTH



Die Koordination des REBIRTH-Projektes mit mehr als 40 Arbeitsgruppen erfordert zudem ein breit gefächertes Managementspektrum. Dazu gehören neben dem operativen Tagesgeschäft das Finanzcontrolling, die Erarbeitung von Beschlussvorlagen für Gremiensitzungen und deren Nachbereitung, die Konzepterstellung für qualitätssichernde Maßnahmen und Belange der Öffentlichkeitsarbeit.

■ Central Administration / Business Management: A. Haverich, Clinic for Cardiac, Thoracic, Transplant and Vascular Surgery; T. Fabian, REBIRTH, Hannover

Publikationen

Informationen finden Sie im jeweiligen Kapitel.

Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB

- **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Förster
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Sebastian Suerbaum
- **ZIB Administration Office:** Dr. Sabine Johann und Luise Fiegehenn
Tel.: 0511 / 532-9749 • E-Mail: zib@mh-hannover.de • <http://mh-hannover.de/zib.htm>

In ihrem Gutachten zur „Struktur von Lehre und Forschung im Fach Biologie am Hochschulstandort Hannover“ empfahl die Strukturkommission der Wissenschaftlichen Kommission Niedersachsens u. a. die Einrichtung eines hochschulübergreifenden virtuellen Zentrums für Infektionsbiologie, um die bestehenden Potentiale der universitären Einrichtungen der Medizinischen Hochschule Hannover, der Stiftung Tierärztlichen Hochschule Hannover, des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig sowie der Leibniz Universität Hannover durch die übergreifende Vernetzung unter einheitlicher Koordination noch besser zu nutzen.

Den Empfehlungen folgend wurde im September 2002 das hochschulübergreifende Zentrum für Infektionsbiologie (ZIB) als eine gemeinsame Einrichtung der Medizinischen Hochschule Hannover, der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, der Leibniz Universität Hannover sowie des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung, Braunschweig, gegründet. Derzeit sind drei Institute der Tierärztlichen Hochschule Hannover, ein Institut der Universität Hannover, 18 Abteilungen der MHH, sechs Abteilungen des HZI Braunschweig und drei Abteilungen des neu gegründeten Zentrums für experimentelle und klinische Infektionsforschung (Twincore) mit insgesamt 79 Mitgliedern am ZIB beteiligt. Darüber hinaus sind durch die Einrichtung zweier infektionsbiologisch ausgerichteter Sonderforschungsbereiche seitens der DFG zum 01.07.2002 (SFB 621: „Pathobiologie der intestinalen Mukosa“; SFB 587: „Immunreaktion der Lunge bei Infektion und Allergie“) weitere strukturbildende Maßnahmen im Bereich der Infektionsbiologie erfolgt. Im Oktober 2006 startete die von der DFG geförderte International Research Training Group 1273 „Strategies of human pathogens to establish acute and chronic infections“, die maßgeblich von Mitgliedern des Zentrums in Kooperation mit schwedischen Arbeitsgruppen eingerichtet wurde. Weiterhin ist es der Hannover Biomedical Research School (HBRS) mit Unterstützung des ZIB gelungen, durch die Exzellenzinitiative von Bund und Ländern ausgezeichnet zu werden. Damit verbunden ist die besondere Förderung und gezielte Ausbildung junger Wissenschaftler. Ziel des ZIB ist es, das an den Instituten vorhandene Forschungs- und Lehrpotential auf dem Gebiet der Infektionsbiologie über die Grenzen der beteiligten Institute und einzelnen Fachdisziplinen hinaus zur Geltung zu bringen, auszuschöpfen und die sich daraus ergebenden Synergismen systematisch auszubauen sowie die Forschung im Überlappungsbereich zwischen infektionsbiologischer Forschung und klinischer Forschung zu stärken.

Des Weiteren zielt das ZIB durch Organisation und Durchführung des 2003 eingerichteten, eigenständigen, internationalen Promotionsstudiengang „Infektionsbiologie“ auf die strukturierte Ausbil-

derung des wissenschaftlichen Nachwuchses ab. Durch die Einrichtung dieses PhD-Studienganges wurde die Grundlage geschaffen, die an der MHH angesiedelten Graduierten- und Promotionsprogramme unter dem Dach der Hannover Biomedical Research School (HBRS) zu vereinigen. Mittlerweile wurde im Oktober 2008 der 6. Jahrgang infektionsbiologischer Doktoranden gestartet. Die Studierenden werden/wurden in den vergangenen Jahren durch Georg-Christoph-Lichtenbergstipendien des Niedersächsischen MWK, durch Stipendien des EU-Eliteprogramms „MIDITrain“ des wissenschaftlichen Ausbildungsprogramms „Marie Curie Actions“, der Wilhelm-Hirte-Stiftung und der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder gefördert. Die erfolgreiche Arbeit des Zentrums und die thematische Weiterentwicklung, die durch die technische Entwicklung der letzten Jahre und die Verfügbarkeit der entsprechenden Methoden in den einzelnen Instituten möglich wurde, führte zu der erneuten Auszeichnung des ZIB durch das Niedersächsische Ministerium für Wissenschaft und Kultur durch die wiederholte Bereitstellung von 15 Georg-Christoph-Lichtenbergstipendien für den in 2010 zu startenden PhD-Studiengang „Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktionen - DEWIN“.

Hannover Biomedical Research School (HBRS)

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Ernst Schmidt

■ **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Förster

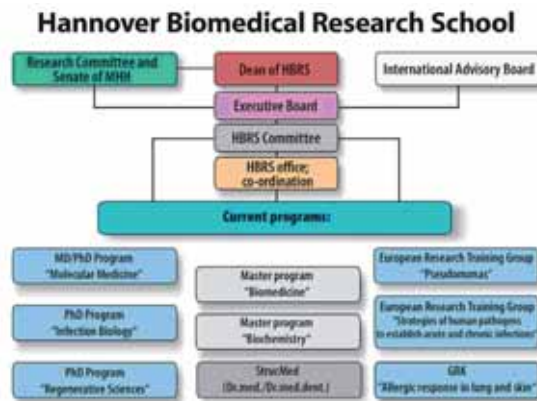
Tel.: 0511/532-6656 • E-Mail: immunologie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/hbrs.html

Die Hannover Biomedical Research School (HBRS) wurde im Oktober 2003 gegründet und ist der organisatorische Zusammenschluss der an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) bestehenden Postgraduierten-Programme, Graduiertenkollegs und PhD-Programme, mit dem Ziel, besonders qualifizierten wissenschaftlichen Nachwuchs aus der ganzen Welt an der MHH zu fördern und zu international anerkannten Abschlüssen zu führen. Die in der HBRS zusammengefassten Programme (Studiengänge) sind einerseits eigenständig, andererseits sollen durch Synergien im Unterrichtsangebot die interdisziplinäre Wissensvermittlung und die Lehrbelastungen der an der Research School tätigen Dozentinnen und Dozenten optimiert werden. Seit 2004 gibt es ein gemeinsames Curriculum der HBRS. Mit diesem Konzept verfolgt die MHH das für diese Einrichtung charakteristische interdisziplinäre Programm von Forschung und Lehre.

Die HBRS fördert aktiv ein Exzellenzprogramm zur besonderen wissenschaftlichen Qualifikation herausragender Studierender der MHH bereits während ihres Studiums im Rahmen eines qualifizierten Doktorandenprogramms (StrucMed). Seit Oktober 2006 ist das Master Programm „Biomedizin“ der HBRS assoziiert, seit Oktober 2008 das Master Programm „Biochemie“.

Organe der HBRS sind der Vorstand, die Geschäftsführung, die HBRS Kommission, die einzelnen Programmkommissionen sowie die Mitgliederversammlung.

Seit November 2006 wird die HBRS im Rahmen der Exzellenzinitiative des Bundes mit 1 Million Euro/Jahr gefördert. Diese Mittel dienen u.a. zur Unterstützung der PhD und StrucMed Studierenden mit Stipendien; der Einstellung von Koordinatoren, wissenschaftlichen Hilfskräften und Sprachlehrern, sowie zur Finanzierung von Lehrveranstaltungen (Gastredner, Soft skills, Summer Schools, Master Classes), Reisen, Marketing, Lehrmaterial, extracurricularen Aktivitäten und Kinderbetreuung.



International MD/PhD Program „Molecular Medicine“

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Ernst Schmidt

■ **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Achim Gossler

■ **Koordination:** Dr. Susanne Kruse

Tel.: 0511/ 532-6656 • E-Mail: immunologie@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover.de/hbrs.html>

Das internationale MD/PhD Program „Molekulare Medizin“ an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) ist im Oktober 2000 mit Beginn des Wintersemesters 2000/2001 gestartet. Das MD/PhD Programm bietet eine interdisziplinäre projektorientierte Ausbildung für Mediziner und Naturwissenschaftler, die die Qualifizierung eines PhD (alternativ Dr. rer. nat. für Naturwissenschaftler) erlangen können. Während der 3-jährigen Promotionszeit lernen die Studierenden das selbstständige wissenschaftliche Arbeiten, um später z.B. eine wissenschaftliche Karriere einzuschlagen. Das englischsprachige Programm richtet sich sowohl an Deutsche als auch an ausländische Studierende. Neben der Durchführung eines individuellen Forschungsprojektes, besuchen die Studierenden obligatorische Seminare und Tutorials, welche sich im ersten Jahr mit dem Grundlagenwissen und Methoden in der Biologie und Medizin, im zweiten Jahr mit mehr angewandten Aspekten (durch Vorstellung und Diskussion aktueller Forschungsprojekte an der MHH) befassen. Zusätzlich gibt es ein großes Angebot an projekt-orientierten und interdisziplinären Seminaren und Kursen, einschließlich Gastseminaren, wissenschaftlichen Kolloquien, Methodenkurse, und sog. „soft skill“ Seminaren wie „Ethik“, „Tierversuche“, „Wissenschaftliches Schreiben“, „Präsentationstechniken“, „Projektmanagement“, „Konfliktmanagement“ etc. .

Der Hauptschwerpunkt liegt aber auf dem wissenschaftlichen Forschungsprojekt im Bereich der „Molekularen Medizin“, welches in einer der Abteilungen der MHH oder an Partnerinstituten durchgeführt wird - speziell in den Forschungsschwerpunkten: Immunologie; Infektion; Onkologie und Differenzierung; Genetik und Zellbiologie (siehe die Studierendenliste unten). Viele Kooperationen mit herausragenden Wissenschaftlern garantieren die wissenschaftliche Exzellenz des Programms. Kurzaufenthalte im Ausland innerhalb dieser Kooperationen sind gewünscht, wie auch die Einladung von Gastwissenschaftlern/-dozenten.

Für Mediziner wird eine Vertiefung der naturwissenschaftlichen, insbesondere der molekularbiologischen Ausbildung, für Naturwissenschaftler der medizinischen Grundlagen angestrebt. Das Angebot der englischsprachigen Pflichtveranstaltungen und Wahlveranstaltungen aus dem molekularen medizinischen Bereich ermöglicht ein hoch anspruchsvolles Curriculum auch für ausländische Bewerber und fördert umgekehrt die Auslandserfahrungen der Graduierten. Das Programm führt nach einer Regelstudienzeit von drei Jahren zur Erstellung der PhD Arbeit mit anschließender Abschlussprüfung.

Ziel dieses Promotionsprogramms ist es, eine enge interdisziplinäre Vernetzung von Medizin und Naturwissenschaft zu erreichen und hervorragenden Nachwuchs, auch mit internationaler Erfahrung, für die klinische Forschung heranzuziehen.

Seit Dezember 2003 ist das MD/PhD Programm als erstes PhD Programm Deutschlands nach europäischen Standards (vgl. Bologna Prozess) durch die Agentur ZEvA akkreditiert.

Seit Oktober 2003 ist das MD/PhD Programm „Molekulare Medizin“ eines der Kernprogramme in der Hannover Biomedical Research School (HBRS).

Struktur des Promotionsstudienganges

1. Lehrangebot

Das dreijährige Studienprogramm ist in 6 Halbjahre eingeteilt. Die zentralen Lehrveranstaltungen werden in Form von Pflichtseminaren (3 Stunden pro Woche in insgesamt 15 von 24 Wochen) und weiteren projektbezogenen Kursen (z.B. Methodenpraktika) sowie interdisziplinären Veranstaltungen (z.B. Soft Skills, Summer Schools, Master Classes) angeboten.

2. Betreuergruppen

Jeder Doktorand wird von einer Betreuergruppe geleitet, die aus dem eigentlichen Betreuer der Arbeit sowie zwei Kobetreuern besteht. Die Kobetreuer ist thematisch weit genug vom jeweiligen Fach entfernt, um zusätzliche Anregungen zu liefern, aber dennoch nah genug, um fachliche Unterstützung zu geben.

3. Kongresse

Während der Dauer des Programms nehmen die Studenten an 1 – 2 Kongressen (nationale oder internationale) mit Themen zu ihrem Arbeitsgebiet teil.

4. Zwischenprüfung

Eine Zwischenprüfung erfolgt nach dem 3. Semester.

Aktueller Stand

Das MD/PhD Programm „Molekulare Medizin“ wurde bis Dezember 2006 vom DAAD/DFG im Rahmen des „International Postgraduate Program“ (IPP) gefördert, und wird nun durch Mittel der Exzellenzinitiative (HBRS) seit Oktober 2006 finanziell unterstützt. Dies ermöglichte u.a. die Einstellung einer wissenschaftlichen Koordinatorin (Dr. Susanne Kruse), die finanzielle Unterstützung der Studierenden durch Stipendien, die Einstellung von Deutsch- und Englischlehrerinnen (Petra Marotz, Gesine Mann, Lydia Lange), die Beschäftigung von wissenschaftlichen Hilfskräften, sowie die finanziellen Mittel für Marketing, Reisen, Einladung von Gastwissenschaftlern etc. .

Derzeit befinden sich 74 Studierende im Programm [41 Frauen und 33 Männer; 45 Studierende aus dem Ausland und 29 Deutsche; 14 Mediziner (inklusive Veterinäre) und 60 Studierende der Naturwissenschaften]. Die Studierenden werden von den jeweiligen Abteilungen finanziert (siehe dort) oder durch Stipendien (HBRS, DAAD, Industrie etc.).

Im Jahr 2008 konnte das MD/PhD Programm „Molekulare Medizin“ Mittel in Höhe von 25.000,- Euro für Stipendien vom DAAD im sogenannten „Matching Fund“ Programm einwerben.

Im Oktober 2008 wurden die Einführungswochen zum sechsten Mal für alle neuen Studierenden der HBRS organisiert (MD/PhD Programm „Molekulare Medizin“, PhD Programm „Infektionsbiologie“ und das PhD Programm „Regenerative Wissenschaften“), unterstützt durch den DAAD (STIBET,) und DFG (Exzellenz Initiative).

In Jahr 2008 erhielt das MD/PhD Programm ca. 550 Bewerbungen von Studierenden aus aller Welt (45 verschiedene Länder).

Kooperationen bestehen zu: der TiHo Hannover, dem Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig, dem Friedrich Löffler Institut für Tierzucht Mariensee, dem Max-Planck Institut für Infektionsbiologie Berlin, der Technischen Universität Braunschweig sowie der Leibniz Universität Hannover.

Das MD/PhD Programm nimmt außerdem eine führende Rolle im Netzwerk der biomedizinischen PhD Programme in Deutschland ein.

Ab 6. Juni 2008 und 7. November 2008, schlossen sieben bzw. zehn Studierende erfolgreich ihr Studium ab (öffentliche Verteidigung, international besetzte Gutachtergremien).

Abschlüsse (PhD Arbeiten) 06.06.08

Rannar Airik, (m, L, Estland): Molecular analysis of ureter development, Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer.nat.), Molekularbiologie, MHH

Mingmin Chen, (f, L, China): Intestinal Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 regulation: a story of PDZ-complexes, anion and nutrient transporters, and the cytoskeleton, Seidler, Ursula (Prof. Dr.med.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

Prajeeth C.K., (m, L, Indien): The synthetic TLR2 agonist BppCysMPEG as adjuvant, Behrens, Georg (Prof. Dr.med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH

Andri Pramono (f, L, Indonesien): The role of thrombopoietin (TPO) in hematopoietic differentiation of rhesus monkey and mouse embryonic stem cells, Welte, Karl (Prof. Dr.med.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, MHH

Erkembulgan Purevdorj, (m, M, Mongolei): Effects of ErbB4 deletion on structural and functional lung development, Dammann, Christiane (PD Dr.med.), Kinderklinik, MHH

Anurag Singh, (m, L, Indien): Signalling

mechanism(s) of Helicobacter pylori VacA cytotoxin and disturbance of epithelial secretory and immune functions Seidler, Ursula (Prof. Dr.med.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

Murat Ünal, (Dr.med., m, Deutsch/Türkei): An integrated view on morphogen signalling in differentiation and disease: lineage-specific pathways imposed by regulation of Smad4 and TCF/LEF-1 nuclear factors, Welte, Karl (Prof. Dr.med.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, MHH

Abschlüsse (PhD Arbeiten) 07.11.08

Sangeeta Chauhan, (w, L, Indien): Regulation of Cdc20 during the cell cycle, Malek, Nisar (Prof. Dr.med.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endocrinologie, MHH

Matthias Christgen, (Dr.med., m, Deutschland): Isolation and characterization of clonogenic human breast cancer cells, Lehmann, Ulrich (Prof. Dr.rer.nat.), Pathologie, MHH

Kursheed Iqbal, (m, L, Indien): Modulation of gene expression with emphasis on telomerase catalytic component (hTERT) in mammalian preimplantation

embryos, Niemann, Heiner (Prof. Dr.med.vet.),
FLI Mariensee

Joanna Jagielska, (w, L, Polen): Functional role
of TNF-receptor associated factors (TRAFs)-
dependent processes in vascular cells, Schieffer,
Bernhard (Prof. Dr.med.) und Bavendiek, Udo (Dr.
med.), Kardiologie, MHH

Gamze Kabalak, (w, L, Deutschland/Türkei): Ge-
netic risk factors of autoimmune diseases multiple
sclerosis, Sjögren's syndrome and systemic lupus
erythematosus, Witte, Torsten (Prof. Dr.med.), Kli-
nik für Immunologie und Rheumatologie, MHH

Ananta Paine (m, L, Indien): Cytokine mediated
modulation of T-cell phenotype and function
– and expansion of cytomegalovirus-specific T
cells for adoptive transfer, Eiz-Vesper, Britta (Prof.
Dr.med.) und Blasczyk, Rainer (Prof. Dr.med.),
Transfusionsmedizin, MHH

Mathias Rhein, (m, L, Deutschland): The role of al-

tered neurotrophin signalling for leukemogenesis,
Baum, Christopher (Prof. Dr.med.), Experimentelle
Zelltherapie, MHH

Jessica Schwermann, (w, L, Deutschland): Experi-
mental approaches to understand the function of
MAPKAP kinase MK2 by identification and further
characterization of its substrates and interacting
proteins, Gaestel, Matthias (Prof. Dr.rer.nat.),
Physiologische Chemie, MHH

Inga Sörensen, (w, L, Deutschland): Analysis of Dll1
function in the vascular system, Gossler, Achim
(Prof. Dr.rer.nat.), Molekularbiologie, MHH

Tibor Veres, (m, M, Ungarn): Interaction between
airway dendritic cells and sensory nerves in allergic
airway inflammation, Braun, Armin (PD Dr.rer.
nat.), Fraunhofer Institut für Toxikologie und Ex-
perimentelle Medizin, Hannover

Erläuterung der Abkürzungen: w=weiblich, m=männlich,
M=Mediziner oder Dr.med. für deutsche Studenten, Vet=
Tiermediziner, L=Lebenswissenschaften

Forschungsprojekte Jahrgang 2004

Antigen-specific, Foxp3-transduced T cells for the-
rapy of type I diabetes: Mpofo, Nonsikelelo (w, L,
Simbabwe); Betreuer: Jaeckel, Elmar (Dr.med.)

Effects of Farnesyltransferase inhibitors on To-
poisomerase II inhibitors in myeloid Leukemia:
Onono, Frederick (m, L, Kenia); Betreuer: Reuter,
Christoph (PD Dr.med.)

Role of CD4+CD25+ T cells in inhibition of tumor
specific immune responses in conjunction with
a cancer vaccine approach, particularly in HCC
cells/patients: Zhao, Fei (m, L, China); Betreuer:
Greten, Tim (Prof. Dr.med.)

Forschungsprojekte Jahrgang 2005

Regulation of transcription factors in the differen-

tiation and proliferation process of leukemic cells:
Dutta, Priyanka (w, L, Indien); Betreuer: Tamura-
Niemann, T (Prof. Dr.rer.nat.)

Genetics and metabolism: characterization of
individual genetic variation of UDP-glucurono-
syltransferase regulation in a mouse model: Eh-
mer, Ursula (Dr.med., w, Deutschland); Betreuer:
Strassburg, Christian (Prof. Dr.med.)

Analysis of the role of stanniocalcins genes and
apoptosis pathways during cellular and organismal
ageing: Guachalla Gutierrez, Luis (m, L, Bolivien);
Betreuer: Rudolph, Lenhard (Prof. Dr.med., Ulm)

T cell based therapies in a mouse model of colitis
associated colon cancer:Haile, Lydia Asrat (w, L,

Äthiopien); Betreuer: Greten, Tim (Prof. Dr.med.)

Functional analysis on the role of telomere shortening for the progression of Alzheimer disease and functional characterization of Lipocalin 2 in liver regeneration: Harshvardhan (m, L, Indien); Betreuer: Rudolph, Lenhard (Prof. Dr.med., Ulm);

Innate immunity in HIV-1 infection: impact of HIV-1 on antiviral defense mechanisms: Hong, Henoch (m, L, Deutschland); Betreuer: Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr.med.); Jahrgang

Structure and function of dynamin and dynamin-related proteins: Rai, Amrita (w, L, Indien); Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.rer.nat.)

Functional analysis of Tbx gene in heart development: Singh, Reena (w, L, Indien); Betreuer: Kispert, Andreas (Prof. Dr.rer.nat.)

Studying the regulation and function of protein SUMOylation: Srivastav, Ratnesh Kumar (m, L, Indien); Betreuer: Niedenthal, Rainer (Dr.rer.nat.)

Production and characterisation of the Est1 knockout mouse, role of Rad9/Hus1 in senescence signalling: Srivastava, Ujala (w, L, Indien); Betreuer: Rudolph, Lenhard (Prof. Dr.med., Ulm)

Role of lysosomal cathepsins in mycobacterial infections of the lung: Steinwede, Kathrin (w, L, Deutschland); Betreuer: Maus, Ulrich (PD Dr.rer.nat.)

Analysis of coupling mechanisms between Fc receptor and complement in mouse models of autoimmune diseases: Syed, Shazad Nawaz (m, L, Indien); Betreuer: Gessner, Johannes (Prof. Dr.rer.nat.)

Pathogenic role of keratinocytes in cutaneous lupus erythematosus: Wang, Dong (m, M, China); Betreuer: Wittmann, Miriam (Prof. Dr.med., Leeds, UK)

Analysis of the mechanisms by which the yersinia enterocolitica virulence factor Yop.P inhibits host cell protein kinases: Wolf, Alexander (m, L, Deutschland); Betreuer: Kracht, Michael (Prof. Dr.rer.nat., Giessen)

ErbB4 receptor activation, trafficking, and function in fetal lung type II cells: Zscheppang, Katja (w, L, Deutschland); Betreuer: Damman, Christiane (Dr. med.)

Forschungsprojekte Jahrgang 2006

Different functions of transcription factor Gfil: Abdollahpour, Hengameh (w, M, Iran); Betreuer: Klein, Christoph (Prof. Dr.med.)

NMR- and MS-based metabonomic approaches to assess biomarkers of liver toxicity: Anderson, Nora (Dr.med., w, Deutschland); Betreuer: Borlak, Jürgen (Prof. Dr.rer.nat.)

Analysis of functional consequences of the deletion of candidate genes of the DNA damage pathway; analysis of a telomerase activating compound in improving liver regeneration: Baisantry, Arpita (w, L, Indien); Betreuer: Rudolph, Lenhard (Prof. Dr.med., Ulm)

Autoallergic T cell responses in atopic dermatitis: Balaji, Hari (m, L, Indien); Betreuer: Werfel, Thomas (Prof. Dr.med.)

Investigation of the role of histamine receptor 4 (H4R) in comparison to other histamine receptors in allergic inflammation of the skin: Gschwandtner, Maria (w, L, Österreich); Betreuer: Werfel, Thomas (Prof. Dr.)

The effects of activation of stat5 on the proliferation and differentiation of myeloid hematopoietic progenitors in healthy individuals and in patients with severe congenital neutropenia: Gupta,

Kshama (w, L, Indien); Betreuer: Welte, Karl (Prof. Dr.med.)

Generation of a functional mouse model with a human immune system and human liver cells for the study of HCV pathogenesis and therapy; study of the functional ability of bone marrow derived stem cells in the repair of endothelial cell damage in liver: Haridass, Dhivya (w, L, Indien); Betreuer: Ott, Michael (Prof. Dr.med.)

Evaluation of retroviral vectors for conditional transgene expression: Heinz, Niels (m, L, Deutschland); Betreuer: Baum, Christopher (Prof. Dr.med.)

Silencing alloreactivity by leukaemia-specific T cell receptor (TCR) gene transfer: Koestner, Wolfgang (Dr.med., m, Deutschland); Betreuer: Sauer, Martin (PD Dr.med.)

Evaluation of retro- and lentiviral vectors for gene therapy of hematopoietic cells: Mätzig, Tobias (m, L, Deutschland); Betreuer: Baum, Christopher (Prof. Dr.med.)

Characterisation of p38 MAPK regulated gene expression in MK2/3 deficient cells: Menon, Manoj B. (m, L, Indien); Betreuer: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.rer.nat.)

Standardised human mesenchymal stem cells for regenerative medicine: Narain, Nidhi (w, L, India); Betreuer: Ott, Michael (Prof. Dr.med.)

Protein-protein and protein-DNA interactions at the DNA replication fork of *E. coli*: Natalie Naue (w, L, Deutschland); Betreuer: Curth, Ute (Dr.rer.nat.)

The RT12 protein, a putative ligand for the rat's natural killer cell receptor NKR-P1B: Poehnert, Daniel (Dr.med., m, Deutschland); Betreuer: Klempnauer, Jürgen (Prof. Dr.med.)

Motor mechanics of the motor domain of cytoplasmic dynein: Walter, Wilhelm (m, L, Deutschland); Betreuer: Steffen, Walter (PD Dr.rer.nat.)

Inhibitory G-proteins in the control of C5aR expression and functioning: Wiege, Kristina (w, L, Deutschland); Betreuer: Gessner, Johannes (Prof. Dr.rer.nat.)

The role of lymphoid tissue stromal cells in the functional organization of lymphoid organs: Zhang, Xiangyue (w, M, China); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.med.vet.)

Forschungsprojekte Jahrgang 2007

Role of heterologous immunity for natural resistance to HCV infection: Bakshi, Rakesh (m, L, Indien); Betreuer: Wedemeyer, Hans Heinrich (PD Dr.med.)

T lymphocyte migration, homing and site-specific function: Chennupati, Vijay Kumar (m, L, Indien); Betreuer: Prinz, Immo (Dr.rer.nat.)

Characterization of the PEST domain of Fms interacting protein/FMIP and DNA damage signaling: Chettiar, Sheetal Ramachandran (w, L, Indien); Betreuer: Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr.rer.nat.)

Afterload-induced changes in myocardial transcription driven by thrombomodulin's lectin-like domain: Larmann, Jan (Dr.med., m, Deutschland); Betreuer: Teilmeier, Gregor (Prof. Dr.med.)

defensins □ Dysregulation of innate and adaptive immunity in patients with atopic dermatitis: Impact of Toll-like receptors and: Kasraie, Sadaf (w, L, Iran); Betreuer: Werfel, Thomas (Prof. Dr.med.)

Identification of tumour-specific promoters of *E. coli* NISSLE: Kochrube, Katja (w, L, Deutschland); Betreuer: Weiss, Siegfried (Dr.rer.nat., HZI Braunschweig)

The role of the cellular adaptor protein p14 in hematopoiesis and leukemia. Kotlarz, Daniel (Dr. med., m, Deutschland); Betreuer: Klein, Christoph (Prof. Dr.med.)

Antigenic targeting of dendritic cell subsets for tolerance induction to inhaled antigens: Krishnaswamy, Jayendra Kumar (m, L, Indien); Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr.med.)

Polysensitization and lung-skin interplay in a mouse model: Mahapatra, Subhashree (w, L, Indien); Betreuer: Dittrich, Anna-Maria (Dr.med.)

The use of morpholino based knockdown gene technology as well as genetic studies to determine the function of HAX1 in zebrafish: Minhas, Ankita (w, L, Indien); Betreuer: Klein, Christoph (Prof. Dr.med.)

Identification of cardiogenic factors in a Rhesus monkey embryonic stem cell model: Müller, Susann (w, L, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr.rer.nat.)

Lentivirus programmed dendritic cells for immunotherapy of melanoma: Pincha, Mudita (w, L, Indien); Betreuer: Stripecke, Renata (Prof. Dr.rer.nat.)

Expression of the G-CSF receptor isoform IV and consecutive changes in the intracellular signal transduction in childhood acute myeloid leukemia: Pushpanathan, Thanaseelan (m, L, Malaysia); Betreuer: Klusmann, Jan-Henning (Dr.med.)

Investigation of cytokine signalling mechanisms in the course of atherosclerosis: Schütt, Harald (Dr.med., m, Deutschland); Betreuer: Schieffer, Bernhard (Prof. Dr.med.)

Molecular characterization of mouse models of leukaemia, Mechanisms of induction of immunologic tolerance by leukemic cells, Gene therapy

for hematologic disorders: Schwarzer, Adrian (Dr. med., m, Deutschland); Betreuer: Baum, Christopher (Prof. Dr.med.)

HIV interaction with platelets: the role of CLEC-2 and DC-SIGN receptors: Tsegaye, Theodros Solomon (m, M, Äthiopien); Betreuer: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr.rer.nat.)

The structural, cellular and molecular basis of intestinal tolerance: Usriansyah (m, L, Indonesien); Betreuer: Pabst, Oliver (PD Dr.rer.nat.)

Synergistic effects of histone methylation defects and oncogene activation and their contribution to the induction of chromosomal instability in leukemogenesis: Wolf, Susanne (w, L, Deutschland); Betreuer: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.med.)

Forschungsprojekte Jahrgang 2008

Characterization and manipulation of type II alveolar epithelial cell function in T cell mediated pulmonary inflammation. Autengruber, Andrea (w, L, Österreich); Betreuer: Bruder, Dunja (Dr.rer.nat., HZI Braunschweig)

Development of an animal model to test the in-vivo function of the Kaposi Sarcoma Herpes Virus K15 protein. Bala, Kiran (w, L, Indien); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.med.)

Importance of Proteasomes in cell cycle regulation and development of anticancer therapeutics: Bhayadia, Rajkumar (m, L, Indien); Betreuer: Malek, Nisar (Prof. Dr.med.)

Role of Urokinase receptor in mobilization and differentiation of mesenchymal stem cells: impact on blood vessel repair after vascular injury and organ transplantation: Vallabhaneni, Krishna Chaitanya (m, L, Indien); Betreuer: Dumler, Inna (Prof. Dr.med.)

Leukemia: Godinho, Tamaryin (w, L, Portugal);
Betreuer: Baum, Christopher (Prof.Dr.med.)

Correction of MPL deficiency by gene transfer:
Heckl, Dirk (m, L, Deutschland); Betreuer: Baum,
Christopher (Prof. Dr.med.)

Decreasing the immunogenicity of cell based
therapeutics by regulating the expression of HLA
class II and adhesion molecules: Jaimes, Yaruá (w,
L, Venezuela); Betreuer: Blasczyk, Rainer (Prof.
Dr.med.)

Biochemical Characterization of the recruitment
of host factors such as microtubule motors and
importins to the capsid of Herpes-Simplex-Virus:
Kieneke, Daniela (w, L, Deutschland); Betreuer:
Sodeik, Beate (Prof. Dr.rer.nat.)

Tetherin and Vpu: Molecular studies and clinical
relevance of a new potential therapeutic target in
HIV-infection: Kühn, Annika (w, L, Deutschland);
Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr.med.) und
Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr.rer.nat.)

Virulence factors of pneumotropic adenovirus
types: Lam, Elena (w, L, Deutschland); Betreuer:
Heim, Albert (Prof. Dr.med.)

Investigation into the role of ILT6 in immunom-
odulation and in autoimmune diseases and cancer:
Low, Hui Zhi (w, L, Singapur); Betreuer: Witte,
Torsten (Prof. Dr.med.)

Molecular mechanism of GATA1s-mediated mali-
gnant transformation of fetal hematopoietic stem
and progenitor cells: Maroz, Aliaksandra (w, L,
Weissrussland); Betreuer: Klusmann, Jan-Henning
(Dr.med.)

Consequences of cytokinesis inhibition by bacterial
toxins: May, Martin (m, L, Deutschland); Betreuer:
Genth, Harald (PD Dr.rer.nat.)

Regulation of retroviral RNA export: an interplay
of quality control and processing signals: Melhorn,
Vanessa (w, L, Deutschland); Betreuer: Bohne,
Jens (Dr.rer.nat.)

The spatio-temporal distribution of regulatory T
cells during chronic organ rejection: Mishra, Pooja
(w, L, Indien); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof.
Dr.med.vet.)

Investigation of the role of IL10R2 in Inflammatory
bowel disease: Murugan, Dhaarini (w, L, Indien);
Betreuer: Klein, Christoph (Prof. Dr.med.)

Generation of induced pluripotent stem cells with
hematopoietic origin: Pfaff, Nils (m, L, Deutsch-
land); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr.med.)

Investigation of the ETS-transcription factor GABP:
Ripperger, Tim (Dr.med., m, Deutschland); Betreu-
er: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.med.)

Cellular factors governing hepatitis C virus repli-
cation complex formation and trafficking: Rust,
Volker (m, L, Deutschland); Betreuer: Wölk, Benno
(Dr.med.)

Understanding the molecular mechanisms for
intestinal transport dysfunction in cystic fibrosis
– role of PDZ adapter proteins and changes in
signalling: Sultan, Ayesha (w, L, Indien); Betreuer:
Seidler, Ursula (Prof. Dr.med.)

Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie – „Infection Biology“

- **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Förster
- **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Sebastian Suerbaum
- **Koordination:** Dr. Sabine Johann und Luise Kazda
Tel.: 0511/532-9749 • E-Mail: zib@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover.de/zib.html>

Mit Beginn des Wintersemesters 2003 wurde am Zentrum für Infektionsbiologie (ZIB) der internationale Promotionsstudiengang Infektionsbiologie eingerichtet. Dieser wurde durch die Bereitstellung von 15 Georg-Christoph-Lichtenbergstipendien und von Koordinationsstellen durch das Niedersächsische Ministerium für Wissenschaft und Kultur maßgeblich gefördert. Das dreijährige Promotionsprogramm leistet einen wesentlichen Beitrag zur Ausbildung von Studierenden und wissenschaftlichem Nachwuchs auf dem Gebiet der Infektionsbiologie und trägt somit zur weiteren Stärkung der Region Hannover/Braunschweig im Bereich der Infektionsforschung bei. Aufgrund seines strukturierten Charakters wird es zudem die Qualifikationsphase des wissenschaftlichen Nachwuchses deutlich verkürzen. Der Studiengang zielt darauf ab, die vielschichtigen Interaktionen von Wirt und Erreger im Wesentlichen mit Hilfe immunologischer, zellbiologischer und molekularbiologischer Methoden zu untersuchen. Die Breite der methodischen und inhaltlichen Aspekte spiegelt sich auch an den beteiligten Institutionen wieder, die an den universitären Einrichtungen Hannovers, des Zentrums für experimentelle und klinische Infektionsforschung (Twincore) und des Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig angesiedelt sind.

Zum Wintersemester 2004 wurde der Studiengang Infektionsbiologie in Kooperation mit dem HZI weiter ausgebaut. Die EU unterstützte zwölf Doktoranden am HZI durch das EU-Eliteförderungsprogramm „Midtrain“, aus den Mitteln des wissenschaftlichen Ausbildungsprogramms „Marie Curie Actions“. Seit dem Wintersemester 2005 wird der Studiengang durch 10 Stipendien der Wilhelm-Hirte Stiftung, Hannover, gefördert. Diese werden zusammen mit weiteren 10 durch die MHH und HZI finanzierten Nachwuchswissenschaftlern am Zentrum für Infektionsbiologie zu qualifizierten Infektionsforschern ausgebildet. Im Oktober 2006 wurde der 4. Jahrgang „Infection Biology“ gestartet, der nach einer positiven Zwischenbegutachtung erneut mit 15 Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendien des Niedersächsischen MWK gefördert wird. Der 5. Jahrgang begann im Oktober 2007 und wird durch Stipendien der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder gefördert. Seit Beginn des Jahres 2007 werden durch die „Helmholtz International Research School for Infection Biology“ (HIRSIB) weitere strukturelle Unterstützungen des Programms wie Verwaltung, Management sowie Bewerbung und Auswahl von Kandidaten zur Durchführung des PhD-Programms für sechs Jahre bereit gestellt. Der 6. Jahrgang läuft seit Oktober 2008 und wird ebenfalls durch Stipendien der Exzellenzinitiative unterstützt.

Struktur des Promotionsstudienganges

1. Lehrangebot

Das dreijährige Studienprogramm ist in 6 Halbjahre eingeteilt. Die zentralen Lehrveranstaltungen werden in Form von Pflichtseminaren (2 Stunden pro Woche) und frei von den Studierenden zu wählenden wissenschaftlichen Vorträgen der beteiligten Forschungseinrichtungen (im Rahmen der SFBs, Immunologischen Kolloquien etc., 1 Stunde pro Woche) angeboten.

2. Betreuergruppen

Jeder Doktorand wird von einer Betreuergruppe geleitet, die aus dem eigentlichen Betreuer der Arbeit sowie zwei Kobetreuern besteht. Die Kobetreuer sind thematisch weit genug vom jeweiligen Fach entfernt, um zusätzliche Anregungen zu liefern, aber dennoch nah genug, um fachliche Unterstützung zu geben.

3. Kongresse

Während der Dauer des Programms nehmen die Studenten an 1 – 2 Kongressen (nationale oder internationale) mit Themen zu ihrem Arbeitsgebiet teil.

4. Praktika

Jeder Student wird im Laufe der drei Studienjahre 2 – 3 Praktika absolvieren. Die Praktika dauern ca. 3 – 5 Tage und werden bis inklusive 5. Semester durchgeführt.

5. Zwischenprüfung

Eine Zwischenprüfung erfolgt nach dem 3. Semester.

Für den Jahrgang 2008 hatten sich 554 Kandidaten sowohl aus dem Inland als auch 53 weiteren Ländern beworben. Nach dem dreistufigen Auswahlprozess konnten 22 Studenten im Oktober 2008 ihr Studium aufnehmen. Die Studenten werden mit Hilfe der Stipendien der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder, aber auch durch Eigenmittel aus den Instituten (DFG, EU etc.) finanziert.

Die einwöchige Orientierungswoche wurde in Zusammenarbeit mit den anderen PhD-Programmen der HBRS und mittels Unterstützung der Exzellenzinitiative des Bundes- und der Länder durchgeführt. So konnten Deutschkurse für ausländische Studierende, aber auch Englischkurse angeboten werden. Des Weiteren wurden Reisekosten, Einladungen von Gastwissenschaftlern und die Bewerbung des Studienganges sowie das neu eingeführte Online-Bewerbungsverfahren aus der Initiative finanziert.

Ein großer Teil der angebotenen Softskills wurden durch die „Helmholtz International Research School for Infection Biology“ - HIRSIB, die für 6 Jahre den Studiengang mit insgesamt 180.000 € unterstützt durchgeführt. Im Mai 2008 fand eine „Summer School“ mit dem Thema „Infection Biology“ in Quedlinburg statt, in der hochrangige Wissenschaftler aus Europa und den USA in Vorträgen und Workshops die Studierenden unterrichteten. Weitere von HIRSIB unterstützte Kurse sind „Transferable Skills“ in Esthampstead Park (GB), Boltenhagen und St. Andreasberg, Remat-Kurs (Research Management Training) in Braunschweig und Assessment-Center-Training in Bad Bevensen. Das 2. Internationale PhD-Symposium in Braunschweig, das die Studierenden weitgehend selbst gestalten mussten, wurde im Dezember am HZI durchgeführt. Hierbei wurden die besten Poster und Präsentationen von den Studierenden selbst prämiert.

Zurzeit sind 79 Studierende im Promotionsprogramm eingeschrieben, von denen mehr als zwei Drittel Frauen sind. 60% der Promovenden stammen aus Deutschland und 40% aus dem Ausland. Die Studierenden sind neben der MHH in Arbeitsgruppen der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig und am neu gegründeten Zentrum für experimentelle und klinische Infektionsforschung, Twincore, tätig. Die Zwischenprüfung des Jahrganges 2006 fand am 2. April 2008 mit einer Durchschnittsnote von 1,4 statt. Am 26. Januar 2008 und am 27. Juni 2008 verteidigten acht bzw. zwölf Doktoranden erfolgreich ihre Dissertation. Der Wilhelm-Hirte-Promotionspreis wurde an Dr. Kay Johswich verliehen.

Promotionen, 26. Januar 2008

De Buhr, Maike (w, L, Deutschland): Analysis of Cd14 as a candidate gene for experimental inflammatory bowel disease, Hedrich, Hans-Jürgen (Prof. Dr.), Versuchstierkunde, MHH

Fasnacht, Nicolas (m, L, Schweiz): Analysis of mice infected with *Trichuris muris*, Müller, Werner (Dr. rer. nat.), Experimentelle Immunologie, HZI Braunschweig

Johswich, Kay (m, L, Deutschland): Ligand specificity, regulation and internalization of the C5a receptor-like 2 (C5L2) and the role of the C5a receptor (C5aR) in a dextran sulfate induced model of inflammatory bowel disease, Klos, Andres (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie, MHH

Narang, Priyanka (w, L, Indien): The Dynamics of the Innate Immune Response towards an Infection with the Pathogenic fungus *Aspergillus fumigatus*, Gunzer, Matthias (Prof. Dr.), Zell- und Immunbiologie, HZI Braunschweig

Reichardt, Peter (Dr. med., m, M, Deutschland): T-cell activation by varying antigen-presenting cells (APC) and by altered peptide ligands - consequences in vitro und in vivo, Gunzer, Matthias (Prof. Dr.), Zell- und Immunbiologie, HZI Braunschweig

Seth, Sebastian (m, L, Deutschland): Analyzing the Function of CD155 in T Cell Priming and Dif-

ferentiation, Bernhardt, Günter (Dr. rer. nat.), Immunologie, MHH

Thalmann, Jessica (w, L, Deutschland): Functional characterization of *Chlamydia trachomatis* protein CT166 and host cell responses in chlamydial persistence, Klos, Andreas (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie, MHH

Weiß, Stefanie (w, L, Deutschland): Purification and characterisation of N- WASP and WASP associated protein complexes, Stradal, Theresia (Dr. rer. nat.), Signaltransduktion und Motilität, HZI Braunschweig

Promotionen, 27. Juni 2008

Barroso, Vanessa (w, L, Portugal): The potential role of groups C and G streptococcal collagen binding proteins in rheumatic fever, Chhatwal, Singh (Prof. Dr.), Mikrobielle Pathogenität, HZI Braunschweig

Ferraris, Davide (m, L, Italien): Structural investigations of host-pathogen interactions, Heinz, Dirk (Prof. Dr.), Strukturbiologie, HZI Braunschweig

Heinzmann, Julia (w, L, Deutschland): The *mpt* operon of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* – characterization and protective efficacy as recombinant antigen in mice, Gerlach, Gerald (Prof. Dr.), Mikrobiologie, Tierärztliche Hochschule

Lyszkiewicz, Marcin (m, L, Polen): Antigen presenting cells of marginal zone, Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), Molekulare Immunologie, HZI Braunschweig

Olbermann, Patrick (m, L, Deutschland): The Helicobacter pylori cag pathogenicity island: bacterial diversity and host interaction, Josenhans, Christine (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie, MHH

Pulverer, Julia (w, L, Deutschland): Monitoring interferon responses by novel reporter systems in vitro and in vivo, Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), Genregulation und Differenzierung, HZI Braunschweig

Radtke, Kerstin (w, L, Deutschland): The requirements for microtubule motor binding to capsids of herpes simplex virus type 1, Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Sandhu, Upneet (w, L, Indien): Development of mouse immunization models for strictly controlled antigen expression applying Flp-mediated cassette exchange, Buer, Jan (Prof. Dr.), Immunregulation, HZI Braunschweig

Sensken, Sven-Christian (m, L, Deutschland): Metabolism of extracellular sphingosine 1-phosphate (S1P) and selective signalling of the S1P3 receptor by FTY720-P, Gräler, Markus (Dr. rer. nat.), Immunologie, MHH

Viegas, Nuno (m, L, Portugal): The role of natural killer cells in gram-positive sepsis, Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), Molekulare Immunologie, HZI Braunschweig

Zaoui, Caroline (w, L, Frankreich): Analysis of the molecular mechanism underlying the pseudomonas quinolone signal transduction: Characterization of a hybrid two-component system sensor kinase, Häußler, Susanne (PD Dr. med.), Chronische Pseudomonas Infektionen, HZI Braunschweig

Zygmunt, Beata (w, L, Polen): Tissue imprinting and cell migration: influence of the route of immunization on the immune response, Guzmàn, Carlos (Prof. Dr.), Vakzinologie, HZI Braunschweig

Erläuterung der Abkürzungen: m: Männlich, w: Weiblich, L: Lebenswissenschaftlicher Abschluß; M: Humanmediziner, Vet: Tierarzt/Tierärztin

Forschungsprojekte 2003

Helicobacter type III secretion system: Protein secretion, protein interaction and gene regulation: Rust, Melanie (w, L, Deutschland); Betreuer: Josenhans, Christine (Prof. Dr.)

Forschungsprojekte 2004

The role of the immune system of the upper respiratory tract in immunity and tolerance: Kresse, Janet (w, L, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.)

Forschungsprojekte 2005

Functional characterization of follicular T-helper

cells and dendritic cells in the gut-associated lymphoid tissue: a two photon microscopy study: Bakocevic, Nadja (w, L, Serbien); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.)

Innate immunity in HIV-1 infection: Bhatnagar, Nupur (w, L, Indien); Betreuer: Schmidt, Reinhold (Prof. Dr.)

Characterization of the essential cytomegalovirus protein pUL77 as basis for the development of new antivirals and of a replication-deficient DISC-vaccine: Glass, Mandy (w, L, Deutschland); Betreuer: Messerle, Martin (Prof. Dr.)

Identification of host and viral factors mediating axonal transport of herpes simplex virus type 1: Janus, Jessica (w, L, Deutschland); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.)

Transmission of Mice Minute Virus in mouse population: Janus, Lydia (w, Vet, Deutschland); Betreuer: Hedrich, Hans-Jürgen (Prof. Dr.)

Role of the Pseudomonas quinolone signal (PQS) in cooperative bacterial adaptation: Jensen, Vanessa (w, L, Deutschland); Betreuer: Häußler, Susanne (PD Dr. med.)

Tumor-specific protein expression in Salmonella enterica serovar typhimurium: Leschner, Sara (w, L, Deutschland); Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig

Immune evasion, suppression and polarization by pathogenic Helicobacter species: Leybo, Anna (w, L, Russland); Betreuer: Josenhans, Christine (Prof. Dr.)

Pathogenesis of tuberculosis: Micklinghoff, Julia (w, L, Deutschland); Betreuer: Bange, Franz (Prof. Dr.)

Mechanisms of Helicobacter pylori to generate genetic variability during chronic infection: Moccia, Claudia (w, L, Venezuela); Betreuer: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.)

Effects of TNF alpha receptor blockage on C. pneumoniae-infected dendritic cells in vitro and in vivo: Njau, Florence (w, Vet, Tansania); Betreuer: Wagner, Annette (PD Dr. med.)

Molecular mechanisms of anthelmintic resistance: Pachnike, Stefan (m, Vet, Deutschland); Betreuer: Von Samson-Himmelstjerna, Georg (Prof. Dr.), Tierärztliche Hochschule

Characterization of proximal elements in the signalling cascade induced by KSHV K15: Pietrek, Marcel (m, L., Deutschland); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.)

Role of the receptor for poliovirus/CD 155 in the differentiation of T cells. T cells as putative reservoir for poliovirus replication: Qiu, Quan (m, L, China); Betreuer: Bernhardt, Günter (Dr. rer. nat.)

Functional characterization of Streptococcus suis OFS – protein: Rachmandran, Girish (m, L, Indien); Betreuer: Valentin-Weigand, Peter (Prof. Dr.), Tierärztliche Hochschule

Mutation of the large tegument protein VP1-3 of Herpes Simplex Virus Type 1: Schipke, Julia (w, L, Deutschland); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.)

Influence of intestinal bacteria on the antibody repertoire of B-1 cells: Shukla, Swati (w, L, Indien); Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig

Dissection of dynamic actin rearrangements during host-pathogen interaction: Szczodrak, Malgorzata (w, L, Polen); Betreuer: Rottner, Clemens (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig

Functional characterization of the autotransporter adhesins of Actinobacillus pleuropneumoniae: Tegetmeyer, Halina (w, L, Deutschland); Betreuer: Baltés, Nina (Prof. Dr.), Tierärztliche Hochschule

Molecular and functional characterisation of regulatory T cells in infectious disease and autoimmunity: Tosiek, Milena (w, L, Deutschland); Betreuer: Bruder, Dunja (Dr., HZI Braunschweig)

Structure, organogenesis and function of solitary intestinal lymphoid tissue: Velaga, Savari (w, L, Indien); Betreuer: Pabst, Oliver (PD Dr. rer. nat.)

Development of a Bordetella bronchiseptica-based technology platform to deliver vaccine antigens by the mucosal route: Yevsa, Tetyana (w, L, Ukraine); Betreuer: Guzmán, Carlos (Prof. Dr.), HZI Braunschweig

Forschungsprojekte 2006

Signal induction in host cells by listeriolysin the cholesterol dependent cytolysin of *Listeria monocytogenes* – consequences of Ca²⁺ mobilisation: Dietrich, Nicole (w, L, Deutschland); Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig

The DNA polymerase III holoenzyme of *Pseudomonas aeruginosa*: El Hour, Sirine (w, L, Libanon); Betreuer: Curth, Ute (Dr. rer. nat.)

Signal dependent activation of actin-polymerisation during *Salmonella* invasion: Hänisch, Jan (m, L, Deutschland); Betreuer: Stradal, Theresia (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig

The role of KSHV K15 in B cell maturation: Hävemeier, Anika (w, L, Deutschland); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.)

Elucidating the role of intestinal plasmacytoid dendritic cells during infection and inflammation: Hammerschmidt, Swantje (w, L, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.)

Metabolic control of virulence in *Pseudomonas aeruginosa*: Horatzek, Sonja (w, L, Deutschland); Betreuer: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr.)

Infection of the respiratory epithelium by Canine distemper virus: importance of lipid rafts for virus entry and exit: Klauschies, Florian (m, L, Deutschland); Betreuer: Herrler, Georg (Prof. Dr.), Tierärztliche Hochschule

Analyses of Hepatitis C virus-host cell interactions by live cell microscopy: Kolli, Rajesh (m, L, Indien); Betreuer: Woelk, Benno (Dr. med)

Identification and profiling of antigens from *Pseudomonas aeruginosa* in clinical isolates of CF patients by state-of-the-art immunoproteomics: Magnowska, Zofia (w, L, Polen); Betreuer: Wehland, Jürgen (Prof. Dr.), HZI Braunschweig

Molecular aspects for the control of immune surveillance by blood-borne sphingosine 1-phosphate (S1P): Nagarajan, Manju (w, L, Indien); Betreuer: Gräler, Markus (Dr. rer. nat.)

Development of mice containing the human immune system and/or human liver for the preclinical validation of vaccine candidates: Nörder, Miriam (w, L, Deutschland); Betreuer: Guzmán, Carlos (Prof. Dr.), HZI Braunschweig

Monitoring the IFN response upon infection: Rand, Ulfert (m, L, Deutschland); Betreuer: Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig

Sphingosine-1 phosphate – a novel regulator of dendritic cell traffic and positioning during the course of infection: Rathinasamy, Anchana (w, L, Indien); Betreuer: Pabst, Oliver (PD Dr. rer. nat.)

Inhibition of the Coxsackievirus B3 induced Cytokine Expression by Interleukin 1 Receptor Antagonist: Rehren, Fabienne (w, L, Deutschland); Betreuer: Heim, Albert (PD Dr. med.)

Genetic susceptibility factors for HIV and latent EBV infection: Thomas, Rachel (w, L, Kanada); Betreuer: Witte, Torsten (Prof. Dr.)

Forschungsprojekte 2007

The role of USP7 during KSHV latency: Albrecht, Wiebke (w, L, Deutschland); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.)

Establishment of a murine infection model for *Mycobacterium paratuberculosis*: Bargen, Imke (w, L, Deutschland); Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig

Characterization of the type IV secretion system and secreted effectors in host interaction by *Helicobacter hepaticus*: Bartonickova, Lucie (w, M, L.Sc. Tschechische Republik); Betreuer: Josenhans, Christine (Prof. Dr.)

Genetic susceptibility in mammals to influenza infection: Blazejewska, Paulina (w, L, Polen); Betreuer: Schughart, Klaus (Prof. Dr.), HZI Braunschweig

Molecular Interactions in the course of hepatitis C virus assembly: Brohm, Christiane (w, L, Deutschland); Betreuer: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Twincore

The Role of Polarisation and Horizontal Communication during Proinflammatory Stimulation of Epithelial Cells: Dolowschiak, Tamas (m, L, Ungarn); Betreuer: Hornef, Mathias (Prof. Dr.)

In vivo monitoring of MCMV-mutants provoking an altered immune response: Dregger, Anja (w, L, Deutschland); Betreuer: Messerle, Martin (Prof. Dr.)

Role of phosphoinositide 3-kinase γ in the pulmonary host defense against *Streptococcus pneumoniae* infections: Hahn, Ines (w, L, Deutschland); Betreuer: Maus, Ulrich (PD Dr. med.)

The role of the epigenetic modifications during KSHV latent persistence: Kati, Semrah (w, L, Deutschland); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.)

Identification and characterization of new host factors required for the cell entry of herpes simplex virus type 1 into neurons: Koithan, Thalea (w, L, Deutschland); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.)

Conditional CCR7-deficient and CCR7-proficient mice to study Tolerance and Immunity: Moschovakis, Georgios-Leandros (Dr. med., m, M, Griechenland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.)

Structure-based design of specific inhibitors for Apicomplexa myosins: Schneider, Julia (w, L, Deutschland); Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.)

Role of type I interferons in the innate and adaptive immune defense against Gram-negative bacteria: Solodova, Evgeniya (w, L, Russland); Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig

Immunogenetics of the host response to Influenza A infection: Srivastava, Barkha (w, L, Indien); Betreuer: Schughart, Klaus (Prof. Dr.), HZI Braunschweig

Signal sequence of HIV-1 glycoprotein: A determinant of posttranslational processing, folding and function? Steffen, Imke (w, L, Deutschland); Betreuer: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr.)

Development of a reversible, tissue specific mouse model for induced and reversible inflammation: Sündermann, Nadine (w, L, Deutschland); Betreuer: Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig

Assessing oral tolerance on the basis of T cell migratory routes: Wahl, Benjamin (m, L, Deutschland); Betreuer: Pabst, Oliver (PD Dr. rer. nat.)

Role of the arginine deiminase system (ADS) in survival of *Streptococcus suis* in pigs: Willenborg, Jörg (m, L, Deutschland); Betreuer: Valentin-Weigand, Peter (Prof. Dr.), Tierärztliche Hochschule

Forschungsprojekte 2008

The secondary envelopment of HSV 1 in epithelial cells and neurons: Binot, Anna (w, L, Deutschland); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.)

Uncovering the routes of distribution and metabolism of extracellular sphingosine 1-phosphate in vivo and in vitro by imaging and analyzing fluorescently-labelled sphingolipids: Bode, Constantin (m, L, Deutschland); Betreuer: Gräler, Markus (Dr. rer. nat.)

Role of lymph node stromal cells for tissue maintenance under homeostatic and inflammatory conditions: Braun, Asolina (w, L, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.)

Role of mononuclear phagocytes in lung protective immunity against *S. pneumoniae* infections: Brumshagen, Christina (w, L, Deutschland); Betreuer: Maus, Ulrich (PD Dr. med.)

T cell response to hepatotropic viruses in transgenic mice: Cebula, Marcin (m, L, Polen); Betreuer: Wirth, Dagmar (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig

Hepatitis C Virus - Human Immunodeficiency Virus Coinfection: Immune Mechanisms, Viral Interactions and Pathogenesis: Eberhard, Johanna (w, L, Deutschland); Betreuer: Schmidt, Reinhold (Prof. Dr.), Meyer-Olson, Dirk (Dr. med.)

Impact of in vivo reduced regulatory T cells on priming of respiratory virus-specific T cell responses, immunopathology and pathogen clearance: Frauendorf, Harro (m, L, Deutschland); Betreuer: Bruder, Dunja (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig

Characterization of the immunomodulatory polymorphic RL11 glycoprotein of human cytomegalovirus: Gabaev, Ildar (m, L, Russland); Betreuer: Messerle, Martin (Prof. Dr.)

Virus-Induced type I interferon responses by human antigen presenting cells: Grabski, Elena (w, L, Deutschland); Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Twincore

Elucidation of the contribution of T cells to Gamma Delta Th17-type immune reactions in steady state and in the course of infections: Haas, Jan (m, L, Deutschland); Betreuer: Prinz, Immo (Dr. rer. nat.)

In vivo visualisation of the immune response and its modulation during herpes virus infections: Halle, Stephan (m, M, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.)

Cellular and molecular analysis of antigen specific immune responses triggered by Interferon Regulatory Factor-1: Ksienzyk, Antje (w, L, Deutschland); Betreuer: Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig

The role of the global transcriptional regulator SlyA for the virulence of enteric Escherichia coli: Langhans, Henriette (w, L, Deutschland); Betreuer:

Dersch, Petra (Prof. Dr.), HZI Braunschweig

Role of human DC-SIGN in anti-fungal immunity: Ma, Yi-Fan (m, L, Taiwan); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Twincore

Exogenous modulation of virulence in pseudomonas aeruginosa: Pelinkevich, Anna (w, L, Russland); Betreuer: Wiehlmann, Lutz (Dr. rer. nat.)

The function of pUL37 for the cell entry, the assembly and the egress of Herpes Simplex Virus: Sandbaumhüter, Malte (m, L, Deutschland); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.)

Immune homeostasis in the small intestine: a critical role for constitutive antigen sampling by M cells and dendritic cells: Schulz, Olga (w, L, Deutschland); Betreuer: Pabst, Oliver (PD Dr. rer. nat.)

Tumor targeting of filamentous phages displaying therapeutic molecules by bacterial carriers: Stern, Christian (m, L, Deutschland); Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig

Identification of cellular kinases involved in the reactivation of Kaposi Sarcoma Herpesvirus: Stsepanenka, Darya (w, L, Weißrussland); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.)

The role of anaphylatoxin receptors in animal models of experimental colitis: Wende, Elisabeth (w, M, Deutschland); Betreuer: Klos, Andreas (Prof. Dr.)

Characterization of the pulmonary "virome" in patients at risk for the development of BOS (Bronchiolitis obliterans syndrome) by high throughput sequencing: Yakushko, Yuri (w, L, Ukraine); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.)

Host-microbe interplay in persistent Staphylococcus aureus infection: Ziegler, Christina (w, L, Deutschland); Betreuer: Medina, Eva (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig

PhD Programm Regenerative Sciences

- **Sprecher:** Prof. Dr. Christopher Baum
- **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Brigitte Schlegelberger
- **Koordination:** Dr. Daniela Pelz

Tel.: 0511/ 532-5206 • E-Mail: pelz.daniela@mh-hannover.de <http://www.rebirth-hannover.de/> -> PhD Program

Im Rahmen des Exzellenzclusters REBIRTH – From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy wurde das interdisziplinäre und internationale Promotionsprogramm Regenerative Sciences konzipiert, das im Oktober 2007 erstmals startete. Regenerative Sciences wurde als drittes Promotionsprogramm neben dem MD/PhD Programm Molecular Medicine und dem PhD Programm Infection Biology in die Hannover Biomedical Research School – HBRs eingebunden. Das Programm wird aus den Mitteln der Exzellenzinitiative mit 12 Stipendien pro Jahrgang und einer Koordinationsstelle unterstützt. Zudem stehen über die HBRs Mittel u.a. für die Orientierungswoche zu Beginn des Programms, sowie Sprach- und weitere überfachliche Kurse zur Verfügung.

Die regenerative Medizin erfordert die Zusammenarbeit von Wissenschaftlern aus den Bereichen der Lebens-, Natur- und Ingenieurwissenschaften sowie der Veterinär- und Humanmedizin. Ziel des Promotionsprogramms Regenerative Sciences ist es, Studenten mit unterschiedlicher Vorbildung fachübergreifend auszubilden, um die Kommunikation zwischen den Disziplinen zu fördern, die für eine erfolgreiche Zusammenarbeit unabdingbar ist.

Der Kern des 3-jährigen Programms ist ein individuelles Forschungsprojekt im Bereich regenerative Wissenschaften, das in einem an REBIRTH beteiligten Labor durchgeführt wird. Die Forschungsarbeit wird durch ein Curriculum ergänzt, welches aus gemeinsamen und individuellen Anteilen besteht. In den ersten beiden Jahren wird den Doktoranden in wöchentlichen Seminaren und Tutorien Grundlagenwissen in allen relevanten Themenbereichen der regenerativen Wissenschaften vermittelt: Entwicklungsbiologie und Organogenese, Epigenetik, Stammzellbiologie, Inflammation, ‚cell and tissue engineering‘, Wachstumsfaktoren, Materialwissenschaften, Laser-Technologie, Gewebeverarbeitung und Konservierung, Organtransplantation, Tiermodelle menschlicher Krankheiten, Regeneration von Blut und Immunsystem, von Leber und Pankreas, Herz und Gefäßen, der Lunge, von Nerven, Haut, Knochen, Knorpel und Sehnen, klinische Studien, industrielle Herstellung und Marketing. Unterrichtet werden die Doktoranden von Wissenschaftlern der an REBIRTH beteiligten Institutionen. Dieses Curriculum wird ergänzt durch ein Kurs-Programm, das individuell auf das Forschungsprojekt des Doktoranden zugeschnitten wird, welches sowohl fachliche als auch überfachliche Anteile hat.

Aktuelle Entwicklungen

2008 wurden 297 Bewerbungen aus 38 verschiedenen Ländern erstmals über das neu eingeführte online Bewerbungssystem der HBRs eingereicht. In einem zweistufigen Auswahlverfahren wurden 19 Bewerber ausgewählt, die im Oktober mit dem Programm begonnen haben. Von den 16 Studenten,

die im Jahr 2007 aufgenommen wurden, sind im Jahr 2008 zwei auf eigenen Wunsch ausgeschieden, so dass derzeit 33 Studenten im Programm eingeschrieben sind. 14 Studenten sind männlich, 21 Studenten sind weiblich; 14 von ihnen kommen aus Deutschland, 21 aus dem Ausland, wobei 11 verschiedene Nationalitäten vertreten sind. Unterrichtssprache ist Englisch. Die Doktoranden forschen derzeit in Laboren der Medizinischen Hochschule Hannover, der Leibniz Universität Hannover, des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung, und des Fraunhofer Instituts für Toxikologie und Experimentelle Medizin.

Bis zum Sommer 2008 wurde das Promotionsprogramm von Dipl. Ing. Tilman Fabian als Koordinator und Dagmar Jenke betreut. Die Aufnahme eines weiteren Jahrgangs in das Programm machte eine personelle Verstärkung erforderlich: Im August 2008 wurde eine zusätzliche Stelle geschaffen und mit Dr. Daniela Pelz besetzt, die seither die Koordination des Programms inne hat.

Im Juni 2008 wurde das Hans-Borst-Zentrum, welches 13 REBIRTH-Arbeitsgruppen umfasst, fertig gestellt. Im Gebäude befindet sich ein Seminarraum, in dem der Unterricht des zweiten Studienjahrs stattfindet. Damit werden die Studenten auch räumlich stärker in den Exzellenzcluster eingebunden. Die gleichzeitige Mitgliedschaft in einem Promotionsprogramm und in einem Forschungscluster ermöglicht es den Studenten des Programms, früh in ihrer wissenschaftlichen Laufbahn sowohl horizontale als auch vertikale Netzwerke zu knüpfen.

Struktur des Promotionsstudiengangs

1. Lehrangebot - allgemein

Der Studiengang umfasst 3 Jahre, die in je 2 Semester unterteilt sind. Die zentralen Lehrveranstaltungen finden in den ersten beiden Jahren von Mitte Oktober bis Mitte Februar und von Mitte April bis Mitte Juli in Form von 1,5-stündigen Seminaren und 1-stündigen Tutorien statt.

2. Lehrangebot – individuell

Zusätzlich zu den Seminaren und Tutorien absolviert jeder Student ein auf das jeweilige Promotionsprojekt individuell zugeschnittenes Lehrprogramm von 60 Stunden, das Vorträge, Seminare und Workshops umfasst, die u.a. von den an REBIRTH beteiligten Institutionen angeboten werden.

3. Betreuergruppe

Jeder Doktorand hat einen Haupt- und zwei Ko-Betreuer, die diesem mit fachlichem und überfachlichem Rat zur Seite stehen. Mindestens einmal im Jahr kommt es zu einem Treffen, bei dem der Doktorand mit der Betreuergruppe den aktuellen Stand des Projektes sowie das weitere Vorgehen diskutiert.

4. Konferenzen

Im Laufe des Programms nimmt jeder Student mit einem eigenen Beitrag an mindestens einer internationalen Konferenz teil.

5. Zwischenprüfung

Die Zwischenprüfung erfolgt nach dem 3. Semester.

6. Überfachliche Qualifikationen

Im Rahmen der HBRS werden Kurse zur überfachlichen Qualifikationen angeboten, aus denen sich jeder Student ein 40 Stunden umfassendes Programm zusammenstellt.

7. Abschluss

Doktoranden, die das Programm erfolgreich absolviert haben, wird ein PhD verliehen oder ein Dr. rer. nat., wenn sie einen lebens- bzw. naturwissenschaftlichen Hintergrund haben.

Forschungsprojekte 2007

Expansion and Tagging of Hematopoietic Stem Cells: Botezatu, Lacramioara (w, L, Rumänien); Betreuer: Wirth, Dagmar (Dr. rer. nat., HZI) / Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat., HZI)

Cartilage Tissue Engineering for Stabilizing Purposes of a Bio-Artificial Trachea: Derks, Mareike (w, L, Deutschland); Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. phil) / Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.)

Characterisation of Lung Dysplasia: Londhe, Kishor Bapu (m, l, Indien); Betreuer: Borlak, Jürgen (Prof., PhD, ITEM)

Involvement of Notch Signalling in Pulmonary Epithelial Cell Development: Mai, Michaela (w, L, Deutschland); Betreuer: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.)

Lentiviral Vector Induced Insertional Mutagenesis in Gene Therapy of Hereditary Liver Disease: Rittelmeyer, Ina (w, L, Deutschland); Betreuer: Ott, Michael (Prof. Dr. med., TWINCORE) / Manns, Peter Michael (Prof. Dr. med.)

Generation of Surgically Implantable Bioartificial Cardiac Tissue for Reconstructive Therapy Based on Stem Cells: Roa-Lara, Angelica (w, L, Kolumbien); Betreuer: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.) / Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.)

Efficiency of Extrathymic T Cell Precursors: Saran, Namita (w, L, Indien); Betreuer: Krueger, Andreas (Dr. rer. nat.) / Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.)

Differentiation of Embryonic Stem Cells into Type II Alveolar Epithelial Cells: Identification of Key Factors for Differentiation, Proof of Functionality and Establishment of a Preclinical Nonhuman Primate in vitro Model: Schmeckeber, Sabrina; Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.)

Intracellular Signaling Pathways Involved in Kaposi Sarcoma Herpesvirus Induced Endothelial Spindle Cell Formation: Singh, Vivek Vikram (m, L, Indien); Betreuer: Schulz, Thomas Friedrich (Prof. Dr. med.)

Derivation and Characterization of Induced Pluripotent Stem Cells (iPS) in Pigs: Srividya Meena, Kupusamy Haridoss (w, L, Indien); Betreuer: Niemann, Heiner (Prof. Dr. med. vet., FLI)

In vitro Expansion of T Cells with Genetically Programmed Dendritic Cells: Sundarasetty, Bala Sai (m, l, Indien); Betreuer: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.) / Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.)

The Role of microRNAs in Myeloid Differentiation: Surdziel, Ewa (w, L, Polen); Betreuer: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.) / Eder, Mathias (Prof. Dr. med.)

Non-Integrating Gene Vectors for Stem Cell Modification: Völkel, Christine (w, L, Deutschland); Betreuer: Baum, Christopher Henrik (Prof. Dr. med.) / von der Leyen, Heiko (Prof. Dr. med., HCTC)

Microarray Based Differential Analysis of Tumor Colonizing Salmonella Typhimurium: Wolf, Kathrin (w, L, Deutschland); Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat., HZI) / Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat., HZI)

Forschungsprojekte 2008

Growth Factor Delivery and Release from Electrospun Polymer Fibers: Chakradeo, Tanmay (m, L, Indien); Betreuer: Szentivanyi, Andreas (Dipl. Ing., M.Sc., LUH) / Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing., LUH)

Development of Biocompatible Matrices for the Generation of Surgically Implantable Bioartificial Cardiac Tissue for Reconstructive Therapy: Dahlmann, Julia (w, L, Deutschland); Betreuer: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.) / Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.)

Generation, Genetic Correction, and Evaluation of α 1-Antitrypsin-deficient Induced Pluripotent Stem Cells: Eggenschwiler, Reto (m, L, Schweiz); Betreuer: Cantz, Tobias (Dr. med.) / Schöler, Hans (Prof. Dr. rer. nat., MPI)

Selective Removal of Undifferentiated Embryonic Stem Cells from Differentiation Cultures: Górska, Joanna (w, L, Polen); Betreuer: Lenzen, Sigurd (Prof. Dr. med.)

miRNAs and their Role in Normal and Malignant Hematopoiesis: Groß, Benjamin (m, L, Deutschland); Betreuer: Klusmann, Jan-Henning Cornelius (Dr. med.) / Klein, Christoph (Prof. Dr. med.)

Comparative Characterisation of the Cardiogenic

Differentiation Potential of Individual Murine induced Pluripotent Stem (iPS) Cell Clones: Jara Avaca, Monica (w, L, Deutschland); Betreuer: Schwanke, Kristin (Dr. rer. nat.) / Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.)

The Role of Notch Signaling in Postnatal Arteriogenesis: Krishnasamy, Kashyap (m, L, Indien); Betreuer: Limbourg, Florian (Dr. med.) / Drexler, Helmut (Prof. Dr. med.)

Induction of Drug Resistance in Hematopoietic Stem Cells for Myeloprotective Purposes: Lachmann, Nico (m, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.) / Niemann, Heiner (Prof. Dr. med. vet., FLI)

Telomere Shortening and Chromosomal Instability Inducing Malignant Transformation of Hematopoietic Stem Cells: Lange, Kathrin (w, L, Deutschland); Betreuer: Göhring, Gudrun (Dr. med.) / Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr. med.)

Generation and Characterization of Patient-Specific iPS Cells: Merkert, Sylvia (w, L, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.)

Targeted Rational Drug Design in Neurosensory and Cardiac Myosin Isoforms: Patronov, Atanas (m, l, Bulgarien); Betreuer: Furch, Marcus (Dr. rer. nat.) / Manstein, Dietmar (Prof. Dr. rer. nat.)

Towards Understanding the Impact of Polysialic Acid Expression in Dendritic Cell Differentiation and Function: Reismann, Marc (Dr. med., m, M, Deutschland); Betreuer: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.) / Ure, Benno (Prof. Dr. med.) / Behrens, Georg Martin Norbert (Prof. Dr. med.)

Lentiviral Vector Induced Insertional Mutagenesis in Gene Therapy of Hereditary Liver Disease: Rothe, Michael (m, L, Deutschland); Betreuer: Ott, Michael (Prof. Dr. med.) / Manns, Peter Michael

(Prof. Dr. med.) / Modlich, Ute (Dr. med. vet.) /
Baum, Christopher (Prof. Dr. med.)

Self-Renewal and Expansion of Hematopoietic
Stem Cells: Sadiyah, Mohammed Firas (m, L, Syri-
en); Betreuer: Schiedlmeier, Bernhard (Dr. rer. nat.)
/ Baum, Christopher Henrik (Prof. Dr. med.)

Role of Notch Signaling in Vascular Homeostasis
and Endothelial Regeneration: Saghafian, Maryam
(w, V, Iran); Betreuer: Limbourg, Florian (Dr. med.)
/ Drexler, Helmut (Prof. Dr. med.)

Studies Towards the Understanding of the Bi-
osynthesis and Function of the Notch Specific
Glycotope Xyl-Xyl-Glc: Sethi, Maya (w, L, Deutsch-
land); Betreuer: Bakker, Hendrikus (Dr. rer. nat.) /
Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.)

Biothermodynamics of Proteins During Cryopre-
servation: Sun, Huan (w, I, China); Betreuer: Hof-
mann, Nicola (Dr. rer. nat., LUH) / Glasmacher,
Birgit (Prof. Dr. Ing., LUH)

The Role of microRNA in Lymphoid Development:
Vakilzadeh, Ramin (m, L, Deutschland); Betreuer:
Krueger, Andreas (Dr. rer. nat.) / Förster, Reinhold
(Prof. Dr. med. vet.)

Generation of Bioartificial Heart Tissue for Re-
constructive Surgery by Methods of Tissue Engi-
neering: Vukadinovic, Zlata (w, M, Serbien und
Montenegro); Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. phil)
/ Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.)

Erläuterung der Abkürzungen: m = männlich; w = weiblich;
I = Ingenieurwissenschaften; L = Lebenswissenschaften;
M = Medizin; V = Veterinärmedizin; HZI = Helmholtz-
Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; ITEM =
Fraunhofer Institut Toxikologie und Experimentelle Medizin,
Hannover; TWINCORE = Zentrum für Experimentelle und
Klinische Infektionsforschung; FLI = Friedrich-Loeffler-In-
stitut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit; HCTC
= Hannover Clinical Trial Center; LUH = Leibniz Universität
Hannover; MPI = Max-Planck-Institut für Molekulare Bio-
medizin, Münster

Sonderforschungsbereich Transregio 37: Mikro- und Nanosysteme in der Medizin – Rekonstruktion biologischer Funktionen

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Haverich

■ **Geschäftsführer:** Dipl.-Ing. M.Sc. Gerrit Hohenhoff

Tel.: Sekretariat: 0511 / 532-4159 • E-Mail: Bellgardt-Forsblad.Corina@mh-hannover.de • <http://www.sfb-transregio-37.de>

Der Sonderforschungsbereich SFB/Transregio 37 „Mikro- und Nanosysteme in der Medizin – Rekonstruktion biologischer Funktionen“ wird von der Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im ersten Bewilligungszeitraum zunächst von 2007 bis 2011 mit einer Summe von 10,6 Millionen Euro gefördert. Sprecher ist Professor Dr. Axel Haverich, Leiter der MHH-Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie. Beteiligt sind außer der MHH die Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, die Leibniz Universität Hannover, der Laser Zentrum Hannover e.V., die Universität Rostock und die Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen. Ziel dieses Sonderforschungsbereichs ist es, durch transdisziplinäre Zusammenarbeit der verschiedenen Wissenschaftsgebiete Ingenieurs- und Naturwissenschaften sowie Human- und Veterinärmedizin neue, innovative Mikro- und Nanosysteme in der Medizin zu entwickeln, die zum Wohle des Patienten schlussendlich den Einsatz in den klinischen Alltag finden werden. Der Fokus liegt dabei auf der Rekonstruktion biologischer Körperfunktionen.

Die Entwicklung von neuartigen, multifunktionalen und hybriden Materialien für die biologische und medizinische Anwendung gehört gegenwärtig zu den innovativsten Forschungsfeldern. Die Themenfelder der Biomaterial-Forschung sind eng verbunden mit der Entwicklung von chemischen und biochemischen Sensoren, der Erkennung frühzeitiger Gewebeschädigung, der Medikamentenabgabe, Hydrogelen, Membranen und künstliche Organe bzw. Gewebe. Die Natur liefert viele Beispiele für biomimetische Materialien in Form von organisch-inorganischen Komponenten wie Knochen, Zähne, Muscheln und Perlmutter. Ausgehend von diesen biologischen Beispielen können neuartige innovative biologische Materialien (Biometrics) durch Selbst-Organisation oder direkte Strukturierung gestaltet werden. Weitere Entwicklungen von bioaktiven Materialien zielen auf die Regeneration von natürlichem Gewebe und die Beschleunigung oder Verzögerung von biologischen oder biochemischen Prozessen sowie den Einsatz der Zellmanipulation ab. Neue Materialien liefern bedeutende Schritte in Richtung Anwendungsmöglichkeiten. Der erwartete technologische Durchbruch in diesem Bereich wird damit auch von dem Fortschritt in der Mikro- und Nanosystemtechnologie abhängen.

Um die gestellten Aufgaben erfolgreich und effizient zu bearbeiten, wurde ein Ansatz gewählt, bei dem transdisziplinäre und transregionale Verbünde aus Hannover (MHH, TiHo, Leibniz Uni, LZH), Rostock (Uni Rostock) und Aachen (RWTH Aachen) bereits auf der Ebene der Teilprojekte realisiert sind.

Damit richtet sich die Konzeption der Projekte auch auf den Ausbau der Kompetenz und wissenschaftlichen Exzellenz durch direkte interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Zugrunde gelegte Kriterien sind:

- Bezug zum medizinischen Problem
- Innovation auf dem Gebiet der Mikro- und Nanotechnologie
- Zuwendung zu konkreten Medizinprodukten mit Marktpotenzial

Verbindende Fragestellungen zwischen Technik und Medizin sind deshalb Material- und Oberflächenstruktur sowie chemische Funktionalität einerseits gegenüber der Handhabung im OP, Biokompatibilität und in-vivo Stabilität andererseits. Ein weiterer Aspekt betrifft die Anbindung und Freisetzung von Pharmaka sowie mikrofluidische Eigenschaften einerseits gegenüber der biologischen Aktivität andererseits.



Abb. 1: Zellbesiedelte Gefäßprothese auf Grundlage einer biodegradablen Polymermatrix (6 mm Durchmesser)

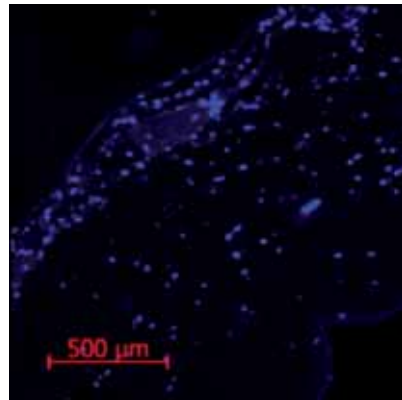


Abb. 2: Querschnitt durch die Wand der Gefäßprothese, DAPI-Färbung (100fache Vergrößerung)

Die Mikro-Implantattechnologie bringt potenzielle Vorteile für Patienten und Patientinnen. Neue Technologien und dadurch hergestellte Implantate eröffnen minimalinvasive Therapien mit verbessertem klinischem Ergebnis. Damit sollen nachhaltig Kosten gespart und wiederholte Behandlungen vermieden werden.

Im Bereich A „Photonen – Zellchirurgie und Zellmanipulation“ wird durch Manipulation biologischer Materialien mittels optischer Verfahren die gentherapeutische Modifikation von Zellen und Zellverbänden ermöglicht. Bereich B „Biointerface – Biofunktionalisierung von Oberflächen“ untersucht die Interaktionen von technischen Oberflächen bzw. Partikeln sowie dreidimensionalen Zellträgerkonstrukten mit den umgebenen Zellen bzw. dem Gewebe. Aufbauend auf den dort gewonnenen Erkenntnissen wird im Bereich C „Funktionen – Intelligente Bauteile und Systeme“ die Fortsetzung der Wertschöpfungskette von der Grundlagenforschung in die Anwendung angestrebt. Dabei stehen neue innovative Materialien, wie z.B. Formgedächtniswerkstoffe, und Nanopartikel-Komposite im Vordergrund. Auch neuartige Applikationen, wie z.B. Mikrostents für die Ophthalmologie und bioartifiziereller Gefäßersatz, sind Ziel der Forschung.

Bereichsübergreifend werden von den Querschnittsprojekten Q1 „Zelluläre Lasermikroskopie“ und Q2 „Biokompatibilität“ neue Methoden zur visuellen Analyse und zur Bestimmung der Biokompatibilität von Produkten entwickelt. Diese sind zentral für einen erfolgreichen Transfer der Erkenntnisse in die spätere klinische Anwendung.

Langfristig ergeben sich durch diesen Sonderforschungsbereich/Transregio Perspektiven in der Einführung neuer Technologien in die Implantattechnologie, in der Kombination von etablierten Techniken (z.B. Stenttechnologie) mit innovativen Ansätzen aus Medizin, Biologie und Technik und in der Erschließung neuer Anwendungsgebiete über die genannten Themen hinaus.

Forschungsprojekte

A2: Lasergestützte Transfektion hämatopoetischer Stammzellen mit dem High Mobility Group Box 1 Gen: Einfluss auf die Immunogenität und das Migrationsverhalten

■ Projektleitung: Nolte, Ingo (Prof. Dr. med. vet.); Lubatschowski, Holger (Prof. Dr. rer. nat.); Jung-hanß, Christian (Prof. Dr. med.)

A4: Entwicklung komplexer dreidimensionaler zellulärer Matrixkonstrukte mittels laser-induziertem Vorwärtstransfer

■ Projektleitung: Chichkov, Boris (Prof. Dr. rer. nat.); Steinhoff, Gustav (Prof. Dr. med.); Vogt, Peter M. (Prof. Dr. med.)

A5: Optisch induzierte Anregung der Cochlea. Entwicklung eines optoakustischen Aktors für die Cochlea mit geeignetem Navigationssystem und Nanoaktoren

■ Projektleitung: Lenarz, Thomas (Prof. Dr. med.); Klee, Doris (Prof. Dr. rer. nat.)

B1: Kontrolle und Steuerung der Adhäsion und der osteogenen Differenzierung humaner mesenchymaler Stammzellen in Abhängigkeit funktionalisierter Materialoberflächen und mechanischer Integrinstimulation

■ Projektleitung: Möller, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Rychly, Joachim (Prof. Dr. rer. nat.)

B2: Biofunktionalisierte Mikro- und Nanofaserstrukturen als textiles Biointerface zur gesteuerten Proliferation und Differenzierung von humanen Präadipozyten und endothelialen Vorläuferzellen

■ Projektleitung: Klee, Doris (Prof. Dr. rer. nat.); Ma, Nan (Dr. rer. nat.)

B3: Oberflächenmodifikation und Bioaktivierung von Titan- Mittelohrprothesen

■ Projektleitung: Westhofen, Martin (Prof. Dr. med.); Chichkov, Boris (Prof. Dr. rer. nat.)

B4: Stofftransport und Stoffwechselprozesse an Endothelzellen im Scherfeld einer Blutströmung

■ Projektleitung: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr.-Ing.)

B5: Magnetische Polymer-Nanopartikel: Gentransfer/Drug delivery und Stamm-zelldifferenzierung kontrolliert durch magnetische Pol-Zeilen

■ Projektleitung: Steinhoff, Gustav (Prof. Dr. med.)

C1: Generierung und Mikrostrukturierung biodegradierbarer, drei dimensionaler Matrices zur Synthese bioartifizieller Gefäßprothesen

■ Projektleitung: Chichkov, Boris (Prof. Dr. rer. nat.); Keul, Helmut (Dr. rer. nat.); Sternberg, Katrin (Dr. rer. nat.); Wilhelmi, Mathias (Dr. med.); Haverich, Axel (Prof. Dr. med.)

C2: Lasergenerierte mikrofunktionalisierte Implantate aus biokompatiblen metallischen und bioresorbierbaren polymeren Formgedächtnismaterialien

■ Projektleitung: Ostendorf, Andreas (Dr.-Ing. habil.)

C3: Mikrostent mit aktiver Beschichtung als Drainage- und Ventilsystem für die minimalinvasive mikrochirurgische Anwendung in der Ophthalmologie

■ Projektleitung: Schmidt, Wolfram (Dr.-Ing.); Schmitz, Klaus-Peter (Prof. Dr.-Ing.); Guthoff, Rudolf (Prof. Dr. med.); Chichkov, Boris (Prof. Dr. rer. nat.)

C4: Methodenentwicklung zur Herstellung anti-proliferativ und neurotroph wirkender Nanopartikel-Silikonkomposit-Implantate am Beispiel von Cochlea-Implantat-Elektroden

■ Projektleitung: Stöver, Timo (Prof. Dr.); Barcikowski, Stephan (Dr.-Ing. Dipl. Chem.); Schmitz, Klaus-Peter (Prof. Dr.-Ing.)

Q1: Charakterisierung der Laser-Gewebe-Wechselwirkung im Rahmen der linearen und nichtlinearen Laser-Mikroskopie und Entwicklung geeigneter Methoden zur Analyse von Zellen und Gewebeverbänden

■ Projektleitung: Guthoff, Rudolf (Prof. Dr. med.); Heisterkamp, Alexander (Prof. Dr. rer. nat.)

Q2: Entwicklung und Durchführung von Tests zur Biokompatibilität neu entwickelter Biomaterialien und Implantate

■ Projektleitung: Loos, Anneke (Dr. rer. nat.); Glasmacher, Birgit (Prof. Dr.-Ing.); Löbler, Marian (Dr. rer. nat. habil.)

Sonstiges

Im Folgenden wird das Teilprojekt C1 als Beispiel für die Arbeiten im SFB/TR 37 herausgestellt: Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems stehen in den Morbiditäts- und Mortalitätsstatistiken westlicher Industrienationen nach wie vor an erster Stelle.

Therapeutisch ist für viele Patienten die Anlage kardialer und / oder vaskulärer Bypässe unumgänglich, autologe Gefäße stehen hierzu jedoch qualitativ, wie quantitativ nur sehr begrenzt zur Verfügung und auch alloplastische Gefäßprothesen sind mit einer Reihe von Nachteilen behaftet. Innerhalb des SFB / Transregio-37 befasst sich im Teilprojekt C1 die Arbeitsgruppe um Prof. Axel Haverich und PD Dr. Mathias Wilhelmi mit der Generierung einer bioartifiziellen Gefäßprothese. Diese soll ihrem physiologischen Vorbild sowohl strukturell, als auch funktionell möglichst nahe kommen und die Limitierungen bisher bekannter und verfügbarer Bypassmaterialien aufheben. Neben bereits etablierten Zellkultur- und Bioreaktor- Methoden aus dem Bereich des Tissue Engineerings findet in Zusammenarbeit mit dem Laser Zentrum Hannover e.V. die neueste Lasertechnik Einsatz, um gezielt 3-dimensionale, mikrostrukturierte Matrices zu generieren. In Kooperationen mit den Universitäten Rostock und Aachen müssen speziell für diese Anwendung biodegradable, biokompatible Polymere maßgefertigt, oberflächenfunktionalisiert und schließlich den Leistungsanforderungen nach bewertet werden. Die Identifizierung optimaler Polymere ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Erste Matrixstrukturen konnten bereits mit den für Gefäße spezifischen Zellen (Endothel- und glatte Muskelzellen) besiedelt werden. Nach einer in vitro Kultivierungszeit von 20 Tagen waren vitale Zellen innerhalb der Prothesenwand nachweisbar, was als ein wesentlicher Meilenstein in der Entwicklung gewertet werden kann. Die Optimierung der bisher etablierten Einzelschritte im Herstellungsprozess des Graftes und die Langzeitanalyse der Gefäßkonstrukte sind Gegenstand der aktuellen und zukünftiger Förderperioden. [Abbildung1] [Abbildung2] Sonstiges Im Dezember 2008 veranstaltete der SFB/TR 37 in Hannover ein Begriffsseminar für alle Beteiligten. Sinn dieser Veranstaltung war es, sich gegenseitig die disziplinspezifischen Fachtermini zu erläutern und somit eine gemeinsame interdisziplinäre Dialogbasis zu schaffen.

Sonderforschungsbereich 566:

Zytokin-Rezeptoren und Zytokin-abhängige Signalwege als therapeutische Zielstrukturen

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Karl H. Welte

■ **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Matthias Gaestel

Tel.: 0511/532-6710 oder 6714 • E-Mail: welte.karl.h@mh-hannover.de • <http://mh-hannover.de/sfb566.html>

Forschungsergebnisse der letzten 20 Jahren über zelluläre Wachstumsfaktoren – die Zytokine – haben unsere Denkweise über fundamentale biologische Prozesse wie die Regulation des Wachstums, der Differenzierung normaler und maligner Zellen, die Embryogenese, Infektabwehr, Wundheilung, Entzündungsreaktionen etc., revolutioniert. Eine Gruppe dieser Zytokine stellt die zentralen Differenzierungs-, Aktivierungs- und Regulationsproteine des angeborenen und adaptativen Immunsystems dar. Die zentrale Rolle von Zytokinen in der Regulation lebenswichtiger Körperfunktionen macht es notwendig, dass sie bei Bedarf rasch und in ausreichender Menge gebildet, aber andererseits auch streng kontrolliert werden. Fehlleistungen des Organismus in Zytokin-abhängigen physiologischen Prozessen, sei es die mangelnde Produktion, die Überproduktion, die mangelnde oder gesteigerte Antwort auf Zytokine oder Dysfunktionen, bestimmen die Pathogenese vieler Erkrankungen. Bisher stehen uns dagegen oft nur unbefriedigende Therapiemodalitäten zur Verfügung. Die Besonderheit des Zytokin-Systems besteht darin, dass bei Veränderung eines Partners das Netzwerk in großen Teilen „mitschwingt“. Eine weitere wichtige Besonderheit ist, dass es Zytokine gibt, die selektiv Organfunktionen beeinflussen wie z. B. das in der Evolution schon lange existierende G-CSF, das nur die Produktion von Granulozyten reguliert bzw. stimuliert, jedoch andere Zytokine wie das IL-6, das praktisch jede Zelle des Körpers funktionell verändern kann. Diese „Besonderheiten“ fordern besondere Therapiestrategien heraus bis hin zu lokal begrenzter Hemmung von Zytokinfunktionen und machen auch hier neue, spezifische und selektive Angriffspunkte (z. B. auf der Ebene der Rezeptor- oder Signaltransduktion) besonders erfolgversprechend. Dabei spielen wahrscheinlich auch genetische Polymorphismen in der Zytokinproduktion und –antwort eine Rolle.

Das Erkenntnisinteresse liegt im Verständnis pathophysiologischer Prozesse der Zytokinantwort, die potentiell therapeutisch beeinflusst werden kann. Wichtige Entwicklungen in den letzten Jahren waren die Entschlüsselung der Zytokinrezeptor-abhängigen Signalmoleküle bzw. Signalwege. Das immer noch rudimentäre Verständnis der Aktivierung der Signalkaskaden, die nach Bindung des Liganden an den Rezeptor ausgelöst werden, reicht von der Identifizierung und Aktivierung von Proteinkinasen und Phosphatasen, über Signaltransduktionsmoleküle bis hin zu den DNA-bindenden Transkriptionsfaktoren. Der SFB hat sich als Schwerpunkt Zytokin-Rezeptoren und die Zytokinrezeptor-abhängigen Signalmoleküle als Zielstrukturen für therapeutische Beeinflussung der Zytokinwirkung gesetzt. Die mittelfristigen Ziele des SFBs sind die Identifizierung von Rezeptormolekülen und Signalpeptiden als

Targetmoleküle für therapeutische Beeinflussung, positive wie negative, der Zytokinwirkung durch entweder natürliche Peptide oder durch chemisch hergestellte spezifische Inhibitoren. Langfristig ist der klinische Einsatz dieser identifizierten Inhibitoren bzw. Stimulation dieser Zielstrukturen geplant. Der SFB befindet sich im achten Jahr der Förderung. Die derzeitige dritte Förderperiode hat am 01.01.2008 begonnen.

Forschungsprojekte

Zytokine als Regulatoren der Anaphylatoxinwirkung

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.)

Die Rolle von TPO und MPL bei angeborenen Störungen der Hämatopoese

■ Projektleitung: Ballmaier, Matthias, (Dr. rer. nat.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.)

Die Rolle von Zytokinen der IL-12 Familie in der Keratinozyten-T-Zell Interaktionen bei Ekzemkrankheiten

■ Projektleitung: Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.)

Stabilisierung von mRNAs durch den p38 MAP-Kinase Signalweg: Identifizierung und funktionelle Charakterisierung von beteiligten Proteinen

■ Projektleitung: Holtmann, Helmut (Prof. Dr. rer. nat.)

Regulatorische RNAs und Target-Identifizierung bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML)

■ Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.), Eder, Matthias (Prof. Dr. med.)

Der Einfluss von Sphingosin-1-Phosphat auf die Steuerung von Komponenten der Lymphozytenmigration bei physiologischer und autoreaktiver Immunantwort

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.), Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.)

Die Rolle von IFN- γ bei Entzündlichen Krankheiten: EAE als Modellsystem

■ Projektleitung: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.)

MPL-Rezeptorexpression zur Regeneration hämatopoetischer Stammzellen und der Megakaryopoese

■ Projektleitung: Modlich, Ute (Dr. med. vet.), Meyer, Johann (Dr. rer. nat.), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.)

Die Signaltransduktionswege von c-Kit und verwandten Tyrosinkinasen: mRNA-Export und Hämatopoese

■ Projektleitung: Mancini, Annalisa (Dr. rer. nat.), Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr. med. vet.)

Mechanismen der antitumoralen und antiviralen Aktivität von IRF-1

■ Projektleitung: Kröger, Andrea (Dr. rer. nat.), Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.)

gp130-abhängige Akute Phase Reaktion: Innovative Therapieansätze zur Prävention atherosklerotischer Gefäßerkrankungen

■ Projektleitung: Schieffer, Bernhard (Prof. Dr. med.)

Die Rolle des KSHV/HHV8 K15 Proteins bei der Induktion inflammatorischer Zytokine und des NFκB Signalwegs

■ Projektleitung: Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.)

MAPKAP Kinase 2 (MK2) in der Entzündungsantwort: Molekulare Mechanismen und Eignung als Zielstruktur für die Therapie

■ Projektleitung: Gaestel, Matthias (Prof. Dr. rer. nat.), Kotlyarov, Alexey (Dr. med.)

Modulation der Zytokinexpression und Zytokin-gesteuerten Genexpression

■ Projektleitung: Nourbakhsh, Mahtab (PD Dr. rer. nat.), Frank, Ronald (Dr. rer. nat.)

Rolle von Growth-Differentiation Factor-15 und TAB1 nach Myokardinfarkt: Upstream-Regulatoren, Interaktionspartner und Downstream-Targets

■ Projektleitung: Wollert, Kai (Univ. Prof. Dr. med.)

Die Rolle des p14 Adaptorproteins in der Zytokin-Rezeptor-Signaltransduktion und Hämatopoese

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.)

Rolle der Protein Kinase C (PKC)-Isoformen auf die TGF-β/Glukose vermittelte Signaltransduktion und Apoptose in Podozyten

■ Projektleitung: Schiffer, Mario (PD Dr. med.), Haller, Hermann (Prof. Dr. med.)

Molekulare Ursachen und funktionelle Auswirkungen der TNF-Toleranz

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.)

Verwaltung

■ Projektleitung: Welte, Karl (Prof. Dr. med.)

Identifizierung von differenziell regulierten Genen mittels DNA microarrays

■ Projektleitung: Kracht, Michael (Prof. Dr. med.), Gaestel, Matthias (Prof. Dr. rer. nat.)

Sonderforschungsbereich 587:

Immunreaktionen der Lunge bei Infektion und Allergie

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhard Pabst

■ **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Gerald-Friedrich Gerlach

Tel.: 0511/532-9840/6740 • E-Mail: SFB587@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover.de/sfb587.html>

Bei der lebenswichtigen Aufgabe der ständigen Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxydabgabe nimmt die Lunge auch Schadstoffe in der Luft und mikrobielle Erreger und Allergene auf. Die Lunge hat nach dem Darmtrakt die größte Kontaktfläche zur Außenwelt. Die dramatische Zunahme von Allergien des Respirationstrakts wie dem Asthma bronchiale in den entwickelten Ländern ist in den einzelnen Schritten der Pathophysiologie nur im Ansatz verstanden. Dabei wird immer deutlicher wie wichtig das Alter bei der Reifung des Lungenimmunsystems und der ersten und wiederholten Exposition von Allergenen ist. Die Rolle der einzelnen Zellen des Immunsystems, deren Regulation über Zytokine, Chemokine und deren Rezeptoren in den einzelnen Kompartimenten der Lunge sind erst in Ansätzen bekannt. Auch in der Veterinärmedizin sind bakterielle und virale Infektionen der Lunge von enormer Bedeutung und trotzdem besteht ein großes Defizit in der Erforschung der Pathogenese, Therapie und Prophylaxe dieser Erkrankungen. Der ständig steigende Anteil der Lungenerkrankungen an allen Todesursachen, der Häufigkeit der Todesfälle auf Intensivstationen und der anerkannten Berufserkrankungen unterstreichen die gesundheitspolitische Relevanz der Erforschung der Entstehung dieser Erkrankungsgruppen und sind der Hauptgrund für die wiederholt beklagten Forschungsdefizite auf diesem Gebiet in Deutschland.

Im Projektbereich A wird die Interaktion von mikrobiellen Erregern (verschiedene Bakterien und Viren) mit Zellen der Lunge mit modernen zellbiologischen Methoden untersucht. Im Projektbereich B stehen die einzelnen Zellen des Immunsystems und deren Rolle bei Allergien und Infektionen der Lunge im Vordergrund. Ein Charakteristikum dieses SFBs ist nicht nur die breite Methodenvielfalt sondern dass vom in vitro System über Tiermodelle an Labornagern und veterinärmedizinisch relevanten Spezies bis zum kranken Menschen in kontrollierten Expositionsräumen das gemeinsame Ziel des besseren Verständnisses der Pathobiologie von Infektionen und Allergien besteht.

Die luftleitenden Anteile der Lunge (Trachea, Bronchialbaum) sowie der Anteil für den Gasaustausch (Alveolen) haben einen strukturellen Wandaufbau, der für diese Hauptfunktionen der Lunge optimal ist. Trotzdem muss der Körper vor dem Eindringen von Schadstoffen und mikrobiellen Erregern möglichst geschützt werden und im Normalfall eine protektive Immunantwort auslösen. Bei einer Fehlsteuerung kann es zu einer allergischen Reaktion wie dem Asthma bronchiale kommen.

An der Bearbeitung dieser komplexen Thematik von enormer klinischer Relevanz sind zahlreiche Forschergruppen der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), der Stiftung Tierärztliche Hochschule (TiHo), des Fraunhofer Instituts für Toxikologie und experimentelle Medizin (ITEM) und dem Helmholtz Institut für Infektionsforschung (Braunschweig) beteiligt. Wegen der guten Verkehrsanbindung

zwischen dem Helmholtz-Institut und der MHH spielt die räumliche Trennung keine wesentliche Rolle. Das Helmholtz-Institut und die MHH haben einen Kooperationsvertrag, der ständig intensiviert wird und sich somit sehr bewährt hat.

Der SFB 587 wurde im März 2005 begutachtet und die 2. Förderperiode wurde für vier Jahre ab 1. Juli 2005 von den Gremien der Deutschen Forschungsgemeinschaft genehmigt.

Forschungsprojekte

Projektbereich A:

Interaktionen mit Zellen der Lunge A1 Das Fusionsprotein des respiratorischen Synzytialvirus und seine Wechselwirkung mit Epithelzellen

■ Projektleitung: Herrler, Georg (Prof. Dr. rer. nat.), Virologie, TiHo

A2 Entwicklung viraler Vektoren für den gentherapeutischen Einsatz in der Lunge

■ Projektleitung: Zimmer, Gert, (PD Dr. rer. nat.), Virologie, TiHo

A4 Genexpression von *Actinobacillus pleuropneumoniae* im Verlauf der porcinen Pleuropneumonie

■ Projektleitung: Gerlach, Gerald-Friedrich (Prof. Dr. med. vet.), Mikrobiologie, TiHo

A5 Pathomechanismen von *Streptococcus suis* im Respirationstrakt

■ Projektleitung: Valentin-Weigand, Peter (Prof. Dr. med. vet.), Mikrobiologie, TiHo Goethe, Ralph (PD Dr. med. vet.) Mikrobiologie, TiHo

A9 Funktionelle Charakterisierung neuer Determinanten für die Kolonisation, Invasion und Persistenz von *Pseudomonas aeruginosa* im Respirationstrakt

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Päd. Pneumologie, MHH

A11 Bedeutung des Stickstoffmetabolismus und der Zellwandsynthese von *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium bovis* BCG für die Entzündungsreaktion in der Lunge

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.), Med. Mikrobiologie, MHH

A12 Lysosomale Zysteinproteasen (Kathepsine) als wichtige Komponenten der Abwehr mykobakterieller Infektionen

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.), Pneumologie, MHH Maus, Ulrich (PD Dr. rer. nat.) Pneumologie, MHH

A13 Virale Faktoren des Lungenepithelzell-Tropismus und Mechanismen der Reaktivierung von Cytomegalovirus in der Lunge

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Virologie, MHH

Projektbereich B:

Zellen und Mediatoren bei Abwehrreaktionen der Lunge B1 Induktion von lymphatischem Gewebe und Regulation von Lymphozytensubpopulationen für Immunreaktionen der Lunge

■ Projektleitung: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.), Funktionelle und Angewandte Anatomie, MHH

B3 Die Bedeutung homöostatischer Chemokinrezeptoren bei der Wanderung von Immunzellen durch den unteren Respirationstrakt und bei infektiösen Erkrankungen der Bronchien und der Lunge

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.), Immunologie, MHH

B4 Neuroimmune Interaktion im chronischen Asthma

■ Projektleitung: Braun, Armin (PD Dr. rer. nat.), Immunologie und Allergologie, ITEM

B5 Dendritische Zellen in der Lunge als Regulatoren der immunologischen Balance bei Allergie und Infektion

■ Projektleitung: Tschernig, Thomas (Prof. Dr. med.), Funktionelle und Angewandte Anatomie, MHH
Behrens, Georg (Prof. Dr. med.) Klin. Immunologie, MHH

B8 Die Interaktion zwischen allergischer Entzündungsreaktion und pulmonalem Surfactant-System beim Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.), Pneumologie, MHH

B9 Mechanismen der Beeinflussung der allergischen Entzündung beim Asthma durch Umweltschadstoffe

■ Projektleitung: Krug, Norbert (Prof. Dr. med.), Immunologie/ Allergologie u. Klin. Inhalation, ITEM

B10 Die Bedeutung der C5aR Signalübertragung auf Alveolarmakrophagen für die Steuerung von Entzündungsprozessen der Lunge

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.), Klin. Immunologie, MHH

B11 Einfluss von CD26 auf T zellabhängige allergische Prozesse

■ Projektleitung: Schmiedl, Andreas (Prof. Dr. rer. nat. Dr. med.), Funktionelle und Angewandte Anatomie, MHH
Stephan, Michael (Dr. med.), Funktionelle und Angewandte Anatomie, MHH

B12 Charakterisierung und Beeinflussung immunologischer Reaktionen bei CD4+ T-Zellvermittelter Erkrankung der Lunge

■ Projektleitung: Bruder, Dunja (Dr. rer. nat.), Immunregulation, HZI

B13 Funktionelle Rolle von VIP/PACAP-Rezeptoren beim allergischen Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Groneberg, David (Prof. Dr. Dr. h. c. mult), Pneumologie, MHH/ seit Juli 07 Charité Berlin)

B14 Materno-fetaler Toleranztransfer im murinen Asthmodell

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.), Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie, MHH

Z2 Lungenfunktionsmessungen

■ Projektleitung: Hoymann, Heinz-Gerd (Dr. rer. nat), Immunologie, ITEM Braun, Armin (Pd. Dr. rer. nat.) Immunologie, ITEM

N01 Polysensibilisierung – Ansätze im Mausmodell zum besseren Verständnis

■ Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (Dr. med.), Nachwuchsgruppe

Sonderforschungsbereich 599:

Biomedizintechnik „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen“

■ **Sprecher:** Prof. Prof. h.c. Dr. Thomas Lenarz

■ **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr.-Ing. Friedrich Wilhelm Bach, Prof. Dr. Ingo Nolte

Tel.: 0511/532-6565 • E-Mail: Lenarz.Thomas@mh-hannover.de • <http://www.mhh-hno.de/sfb599>

Der Sonderforschungsbereich 599 „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen“ ist eine interdisziplinäre Gemeinschaftseinrichtung der Medizinischen Hochschule Hannover, der Leibniz-Universität Hannover und der Tierärztlichen Hochschule Hannover. Es besteht eine enge Kooperation mit dem Laserzentrum Hannover, der Technischen Universität Braunschweig sowie dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig. In der Leitung des SFB sind alle 3 federführenden Hochschulen vertreten, der Sprecher Prof. Dr. T. Lenarz kommt aus der Medizin, die Geschäftsführung liegt am Zentrum für Biomedizintechnik (zbm), Fachbereich Maschinenbau der Leibniz-Universität Hannover, womit die interdisziplinäre Ausrichtung unmittelbar deutlich wird.

In jedem Teilprojekt wurden aus allen beteiligten Einrichtungen Wissenschaftler aus den Ingenieur- und Naturwissenschaften mit Medizinern bzw. Tiermedizinerinnen zu Teams zusammengeführt, um die komplexen wissenschaftlichen Fragestellungen im transdisziplinären Spannungsfeld komplementär bearbeiten zu können. Dabei ist es gelungen, eine Kultur der Kooperation auf der Basis des Austausches von Fragestellungen, Methoden und Ergebnissen zu etablieren und das fachspezifische Vokabular zu verstehen. Nur dadurch war es möglich, einen hohen Wirkungsgrad zu erzielen und durchgängige Kernbereiche für die Forschung zu bilden:

- Entwicklung und Herstellung neuer Implantatwerkstoffe sowie deren Verarbeitung und Funktionalisierung
- Berechnung und Prüfung der Implantate
- Zellbiologische Bewertung und Biokompatibilität

Unter Bezug auf die allgemeinen Ziele des SFB 599 konnten Fortschritte in den Kernbereichen erzielt werden, die die Grundlage für eine Verbesserung der Implantate und der Forschung darstellen:

- verbesserte Werkstoffeigenschaften im Hinblick auf das funktionsangepasste Degradationsverhalten resorbierbarer Implantate z. B. bei Osteosynthese-Materialien
- verbesserte Werkstoffeigenschaften bei Permanentimplantaten im Hinblick auf Optimierung der Geometrie oder des Elastizitätsmoduls
- verbesserte Bearbeitung und Funktionalisierung durch simulations- und modellbasierte makroskopische Umsetzung der inneren Struktur mit definierter Porosität und Elastizität sowie Mikrostrukturierung der Oberflächen zur gezielten Manipulation des Gewebsverhaltens.

- Erweiterte Erkenntnisse der Bearbeitungsparameter und -einflüsse z.B. bei Laserbearbeitung und daraus Entwicklung und Anwendung innovativer Verfahren auf die Medizin
- Entwicklung geeigneter Analyse-, Prüf- und Simulationsverfahren z.B. für Festigkeit, Dauerbelastung, Abrieb, Korrosion
- Funktionalisierung von Titanimplantaten durch Polymerbeschichtung und Ankopplung von BMP als Grundlage für eine Biointegration
- Etablierung geeigneter Verfahren zur Testung der Biokompatibilität von Werkstoffen und Implantaten, besonders im Hinblick auf die Reaktion spezifischer Zellen im potentiellen Implantatlager. Entwicklung eine entzündungsspezifischen Gen-Arrays zur Genexpressionsanalyse, vorgesehen als Screening-Verfahren zur Materialauswahl und Optimierung. Entwicklung spezieller Verfahren für resorbierbare Implantatmaterialien.
- Biologisierung von Implantatmaterialien mit aufwachsenden genetisch modifizierten Fibroblasten zur Produktion und Sekretion von Wachstumsfaktoren
- Minimierung der Anzahl von Tierversuchen durch die parallele werkstofftechnische, zellbiologische und medizinische Bearbeitung der Projekte und die Entwicklung von speziellen Simulationen und Modellbildungen sowie in vitro-Verfahren zur Material-Vorauswahl
- Etablierung und Einsatz geeigneter tierexperimenteller Modelle für die in vivo-Testung von Implantaten einschließlich der in vivo-Prüfverfahren z.B. Elektrophysiologische Funktionskontrolle im auditorischen System oder in vivo μ CT für die Degradationskontrolle von Osteosynthese-Materialien sowie der post mortem Analyse der Implantate und des umgebenden Gewebes mit zellbiologischen und histologischen Methoden
- Entwicklung und Herstellung von verbesserten neuen Implantaten auf der Basis der Werkstoffentwicklung, der Bearbeitung und Funktionalisierung sowie Prüfung und Simulation für den Einsatz in vivo, z.B. auditorisches Mittelhirnimplantat AMI.

Das gemeinsame Erkenntnisziel aller Teilprojekte für die laufende zweite Förderperiode im Sinn der oben beschriebenen Prozesskette ist die anwendungsspezifische Funktionalisierung, d.h. Entwicklung, Herstellung und Bearbeitung von aktiven Materialoberflächen, deren zellbiologische Bewertung und in vivo-Testung formuliert werden. Dieses Forschungsziel ist direkt verbunden mit der Funktionalität der Implantate, d.h. der ihnen zugeordneten Funktion im Sinn eines Funktions- oder Organersatzes. Die Fortführung der Forschungsarbeiten zur Funktionalität ist das zweite übergeordnete Forschungsziel dieser Förderperiode. Funktionalisierung in diesem Sinn wird auch als Merkmal biomimetischer Materialien verstanden, die ein bestimmtes biologisches Milieu imitieren, um dadurch die gewünschte zelluläre Reaktion zu erzielen, die erforderlich ist, um die Funktion des Implantates zu verbessern. Als gemeinsames Erkenntnisziel wird das vertiefte Verständnis dieser Material- und Oberflächen induzierten zellulären Reaktionen in Bezug auf die jeweilige medizinische Anwendung definiert. Durch den durchgängig transdisziplinären und interinstitutionellen Forschungsansatz werden die komplexen Zusammenhänge der Einzelvorgänge besser erfasst und für die weitere Forschung nutzbar.

Teilprojekte

Projektbereich R: Resorbierbare Implantate

R1 Magnesiumdegradation

Entwicklung von biokompatiblen Magnesiumlegierungen und Untersuchung von deren Degradationsverhalten

■ Projektleitung: Bach/Uni-IW, Lenarz/MHH-HNO, Kietzmann/TiHo-PTP

R2 Magnesiumschwämme

Magnesiumschwämme als bioresorbierbare Implantate Biomedizintechnik

■ Projektleitung: Bormann/Uni-IW, Hauser/HZI-CMIK, Wriggers/Uni-IKM, Meyer-Lindenberg/TiHo-KkH, Windhagen/MHH-Ortho

R4 Mechanische Bearbeitung

Funktionsangepasste Bearbeitung medizinischer Implantate

■ Projektleitung: Denkena/Uni-IFW, Thorey/MHH-Ortho, Meyer-Lindenberg/TiHo-KkH

R6 Degradable Knochenimplantate

Optimierung der Knochenregeneration durch stabilitätsgesteuerte Implantatresorption unter Verwendung resorbierbarer Leichtmetalle

■ Projektleitung: Meyer-Lindenberg/TiHo-KkH, Windhagen/MHH-Ortho, S. Besdo/Uni-IKM

R7 Magnesiumstützgeflechte

Stabilisierende Magnesiumgeflechte zur Unterstützung von kardiovaskulärem Gewebeersatz im Hochdrucksystem

■ Projektleitung: Haverich/MHH-LEBAO, Bach/Uni-IW

Projektbereich D: Dauerhafte (permanente) Implantate

D1 Neue Medizinkeramiken

Biomimetische Synthese von Keramiken zum Einsatz als Kochenersatzstoffe in sterilen und kontaminierten Gebieten

■ Projektleitung: P. Behrens/Uni-ACI, Müller/HZI-CMIK, Lenarz/MHH-HNO, S. Besdo/Uni-IKM

D2 Nerven-Elektroden-Interaktion

Entwicklung eines Elektrodenarrays für optimierte Nerven-Elektroden-Interaktion

■ Projektleitung: Lenarz/MHH-HNO; Chichkov/LZH, Gross/HZI-RDIF, Menzel/TU Bs-ITC

D4 Keramikimplantate

Automatisierte Freiformflächenbearbeitung und Prüfung verschleißarmer Keramikimplantate

■ Projektleitung: Denkena/Uni-IFW, Hurschler/MHH-Ortho

D6 Totalendoprothesendesign

Numerische Simulation zum belastungsgerechten Design von Totalendoprothesen und Implantaten

■ Projektleitung: B.-A. Behrens/Uni-IFUM, Stukenborg-Colsman/MHH-Ortho, Nolte/TiHo-KkH

D7 Implantatoberflächen

Funktionalisierung von Implantatoberflächen

■ Projektleitung: Windhagen/MHH-Ortho, Menzel/TU Bs-ITC, Gross/HZI-RDIF, Möhwald/Uni-IW

D8 Dentale Implantate

Materialoptimierung und Funktionalisierung dentaler Implantat-Abutments

■ Projektleitung: Stiesch/MHH-ZPR, Menzel/ TU Bs-ITC, Hauser/HZI-CMIK, Bach/Uni-IW

D9 Biomimetische Keramiken

**Herstellung, Bearbeitung und mechanische Prüfung von biomimetischen Keramiken
Anorganische Chemie**

■ Projektleitung: Menzel/TU Bs-ITC, P. Behrens/Uni-ACI, Denkena/Uni-IFW, Ostermeier/MHH-Ortho

D10 Steifigkeitsvariable Implantate

Beeinflussung der Knochenheilung durch steifigkeitsvariable Implantate auf Basis von Formgedächtnislegierungen

■ Projektleitung: Gössling/MHH-UCH, Meier/LZH, Hurschler/MHH-Ortho

Projektbereich T: Transferprojekt

T1 Mikrostrukturierte Cochlea-Implantat Elektroden

Entwicklung und Herstellung mikrostrukturierter Elektrodenoberflächen zur Reduktion des Bindegewebswachstums auf Cochlea-Implantaten

■ Projektleitung: Stöver/ MHH HNO, Chichkov/LZH

Verwaltungsprojekt

Z1 Verwaltung des Sonderforschungsbereiches

■ Projektleitung: MHH HNO und Uni-ZBM

Sonderforschungsbereich 621:

Pathobiologie der intestinalen Mukosa

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Förster

■ **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Jürgen Wehland, HZI Braunschweig

Tel.: 0511/532-9726 • E-Mail: schuessler.sandra@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover.de/sfb621.html>

Im Mai 2005 hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft der ersten Verlängerung des SFB 621 („Pathobiologie der intestinalen Mukosa“) für weitere vier Jahre zugestimmt. Für den gesamten Bewilligungszeitraum wurden für 17 Teilprojekte sowie einem Verwaltungsprojekt insgesamt Mittel in Höhe von 7,2 Millionen Euro bewilligt. Zusätzlich wurden von der DFG erfreulicherweise für die laufende Förderperiode Mittel zur Strukturierten Doktorandenausbildung (StrucMed) bewilligt. In diesem Programm erhalten Medizindoktoranden die Möglichkeit, im Rahmen einer strukturierten 9monatigen Doktorandenausbildung praktische und theoretische Kenntnisse der molekularen Biomedizinforschung zu erwerben und diese mit einer Dissertation abzuschließen. Seit Beginn des StrucMed-Programms haben bereits 91 Studenten das Forschungssemester erfolgreich durchlaufen. Im Sommer 2008 startete bereits der vierte Jahrgang. 41 Studenten, wovon 13 über den SFB621 finanziert werden, haben im August 2008 ihre Arbeit in den beteiligten Abteilungen begonnen und werden voraussichtlich 2009 das Programm mit einer Dissertation beenden. Die Promotion können die Studenten entweder durch Anfertigung einer Dissertation oder durch eine kumulative Arbeit, d.h. eine Publikation als Erstautor/in, erreichen. Im März fand das zweite StrucMed Abschluss-Symposium statt, in dem die abgeschlossenen Projekte des Projektzeitraumes 2006/7 vorgestellt und anschließend lebhaft diskutiert wurden.

Die intestinale Mukosa ist die größte äußere Oberfläche des Makroorganismus sowie auch die exponierte Grenzfläche des Organsystems Darm. Sie ist ein empfindlicher Seismograph für Störungen von außen (infektiös) und innen (immunologisch), wodurch ihre physiologischen Funktionen (Aufnahme und Ausscheidung) erheblich beeinträchtigt werden können. Die intestinale Mukosa hält dadurch Monopole und stellt ein Kontinuum arbeitsteiliger, aber sehr unterschiedlicher Funktionsbereiche vom Magen bis zum Rektum dar. Sie bildet eine einlagige Grenzschicht (Mukosa), welche sich nicht in einem Sterilraum befindet, sondern auf ihrer luminalen Seite eine höchstmögliche Mikroorganismen-Dichte aufweist. Die intestinale Mukosa ist mit verschiedenen Dichten unterschiedlicher Spezies konfrontiert, mit welcher der Makroorganismus von Mensch und Tier eine in vieler Hinsicht prägende und Lebens entscheidende Symbiose eingeht. Auf ihrer basolateralen Seite kommuniziert die intestinale Mukosa zudem mit verschiedensten Zellen der Submukosa, hier vor allem auch mit Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems.

Gemessen an diesen gewichtigen Rahmenbedingungen sind unsere Kenntnisse über die Grundlagen pathophysiologischer Aktionen und Reaktionen noch sehr lückenhaft, häufig spekulativ und hypothetisch, oft nur in Analogie zu Reaktionen anderer Organsysteme postuliert. Erhebliche Grauzonen bis zu weißen Flecken auf der „Landkarte“ des Darms gibt es vor allem bezüglich der Wirkung der

polymikrobiellen Normalflora auf das Mukosa-assoziierte Immunsystem für die Prägung der Immunantwort in Richtung auf Toleranz oder Immunität. Weiterhin ist der cross talk zwischen Mikroorganismen und Mukosa wenig verstanden. Trotz eines Kilogramms Bakterienmasse im Intestinaltrakt und einer großen Menge ununterbrochen anflutender, bakterieller Antigene resultiert im Notfall eine dauerhafte und wirksame Unterdrückung jeglicher Entzündungsreaktionen der Mukosa. resultiert, Wissensdefizite bestehen weiterhin bei der Signalverarbeitung und Koordination bei mukosalen Transportvorgängen sowie bei den Strategien zur Protektion der Mukosa und daraus abgeleitete neue therapeutische Ansätze. Von hohem klinischem Interesse ist die Aufklärung der Bedeutung von Immunsystem, Mikroorganismen und zellulärer Dysregulation für die Entstehung von Darmerkrankungen.

Daraus ergeben sich drei Schwerpunktbereiche der Forschung, denen sich Forschergruppen aus der Medizinischen Hochschule Hannover, der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover und dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung zugewandt haben:

Im Projektbereich A „Mukosales Immunsystem“ werden die Grundlagen erarbeitet, die uns das Verständnis für die zellulären und molekularen Mechanismen der mukosalen Dysregulation bei Autoimmun- und Infektionskrankheiten des Gastrointestinaltraktes vermitteln. Im Projektbereich B „Mikrobielle Interaktionen“ ist die Darmmukosa einerseits Angriffspunkt wechselnder bakterieller und viraler Krankheitserreger und andererseits dauerhafter Kolonisationsort kommensaler und fakultativ pathogener Mikroorganismen. Die Teilprojekte im Bereich B untersuchen im Tiermodell und in der Zellkultur die molekularen Grundlagen der Erregeranheftung und -persistenz sowie ihre Auswirkungen auf die Funktion und den Stoffwechsel der Zellen der intestinalen Mukosa. Die Aufrechterhaltung normaler Darmfunktionen hängt von der komplexen Regulation funktionell unterschiedlicher Zellen der Darmwand ab. Die Teilprojekte im Projektbereich C „Pathophysiologie“ untersuchen daher auf zellulärer und subzellulärer Ebene die Grundlagen dieser Regulationsmechanismen, deren Bedeutung für Funktionsstörungen der Mukosa sowie deren Beteiligung an der Entstehung und Manifestation von Magen-Darmerkrankungen.

Teilprojekte:

A1 Die Funktion der Chemokine bei der Ausbildung der mukosalen Immunität, der Induktion der oralen Toleranz und der Entstehung der Kolitis

■ Projektleitung: Prof. Reinhold Förster, Medizinische Hochschule Hannover

A2 Genetische Analyse von Interleukin-10 produzierenden und auf Interleukin-10 antwortenden Zellen im darmassoziierten lymphatischen Gewebe

■ Projektleitung: Dr. Werner Müller, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

A4 Entwicklung und Testung neuer Strategien zur spezifischen Modulation des mukosalen Immunsystems

■ Projektleitung: Dr. Dunja Bruder, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

A5 Der Beitrag von B-Zellsubpopulationen zur Darm-assoziierten humoralen Immunität

■ Projektleitung: Dr. Siegfried Weiß, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

A10 Die Steuerung des Mikroenvironment und der Immunantwort im mesenterialen Lymphknoten durch das afferente Lymphsystem aus der Darmwand

■ Projektleitung: Dr. Ulrike Bode / Prof. Reinhard Pabst, Medizinische Hochschule Hannover

A11 Struktur, Organogenese und Funktion von „solitary intestinal lymphoid tissue“

■ Projektleitung: Dr. Oliver Pabst, Medizinische Hochschule Hannover

A12 Die Rolle antimikrobieller Peptide bei der Etablierung und Erhaltung Darmhomöostase

■ Projektleitung: Prof. Dr. Mathias Hornef

B2 Molekulare Analyse der Reorganisation des Aktinzytoskeletts durch pathogene Eschericia coli

■ Projektleitung: Dr. Klemens Rottner / Prof. Jürgen Wehland, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

B5 Proinflammatorische Wirkung der Clostridium difficile Toxine A und B

■ Projektleitung: Prof. Ingo Just / Dr. Ralf Gerhard, Medizinische Hochschule Hannover

B7 Nutzung des S-Proteins des übertragbaren Gastroenteritis-Virus (TGEV) zur Erzeugung enterotroper Virusvektoren

■ Projektleitung: Prof. Georg Herrler, Stiftung Tierärztliche Hochschule

B8 Molekulare Grundlagen der Pathogenität von Helicobacter hepaticus in murinen Modellen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

■ Projektleitung: Prof. Sebastian Suerbaum, Medizinische Hochschule Hannover

C3 Molekulare Grundlagen der mukosalen Regulation humaner UDP-Glukuronosyltransferasen (UGT)

■ Projektleitung: Prof. Christian Strassburg / Prof. Michael P. Manns, Medizinische Hochschule Hannover

C7 Genetische Modulatoren der Mukoviszidose im Gastrointestinaltrakt

■ Projektleitung: Prof. Burkhard Tümmler, Medizinische Hochschule Hannover

C8 Membrantopologie des Dünndarms in pathologischen und nicht-pathologischen Zuständen

■ Projektleitung: Prof. Hassan Y. Naim / Prof. Dr. Markus Pröpsting, Stiftung Tierärztliche Hochschule

C9 Molekulare Ursachen der Defektregulation der intestinalen Salzresorption bei Mukoviszidose und sekretorischer Diarrhöe – Rolle von PDZ-Domain bindenden Adapterproteinen

■ Projektleitung: Prof. Ursula Seidler, Medizinische Hochschule Hannover

Z1 Entwicklung, Zucht und Haltung keimfreier Mausstämme und Durchführung gnotobiotischer Experimente

■ Projektleitung: Prof. Hans Jürgen Hedrich, Medizinische Hochschule Hannover

Z2 Zentrale Aufgaben des Sonderforschungsbereichs

■ Projektleitung: Prof. Reinhold Förster, Medizinische Hochschule Hannover

Sonderforschungsbereich 738:

Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Michael P. Manns

■ **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Eva Mischak-Weissinger

Tel.: 0511/532-2413 · E-Mail: schendel.mandy@mh-hannover.de · <http://www.mh-hannover.de/sfb738.html>

Im Mai 2007 hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft der Einrichtung des SFB 738 „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“ zugestimmt. Für den gesamten Bewilligungszeitraum von vier Jahren wurden für 16 Teilprojekte, 2 Serviceprojekte und ein Verwaltungsprojekt insgesamt Mittel in Höhe von 8,6 Millionen Euro bewilligt.

Durch die exzellenten technischen Erfolge der Transplantationsmedizin, einer verbesserten Immunsuppression und Therapie von Infektionen konnte das mittlere Überleben transplantierten Organe deutlich verbessert werden. Dadurch ergeben sich neue Herausforderungen an die Transplantationsmedizin: Das übergreifende Ziel SFB 738 ist die Induktion einer gewebsspezifischen Immuntoleranz unter Erhalt der generellen Immunkompetenz gegenüber Infektionen und Tumorentstehung. Im Bereich der soliden Organtransplantation stellt das chronische Transplantatversagen eine immer größer werdende Herausforderung dar. Dieses ist dabei nicht nur immunologisch bedingt, sondern auch durch Infektionen, Rekurrenz der Grunderkrankung und mesenchymale Umbauvorgänge gekennzeichnet.

Eines der Hauptprobleme der Blutstammzelltransplantation ist eine Vermeidung einer Graft vs. Host Erkrankung (GvH) unter Erhalt eines Graft vs. Leukämie Effektes (GvL). Daneben sind auch nach Stammzelltransplantationen Infektionen (insbes. auch durch Cytomegalievirus (CMV)) ein klinisches Problem, welches eine erhebliche Morbidität der Patienten verursacht.

Aufgrund des Organmangels in der Transplantation solider Organe und neuer zell- und molekularbiologischer Möglichkeiten wird das Spektrum der Transplantationsmedizin zukünftig auch im steigenden Maße Zelltransplantationen und konditionierte Transplantate enthalten. Für die Verbesserung von Geweben und Zellen kommen dazu nicht nur bei zugrunde liegenden genetischen Erkrankungen gentherapeutischer Maßnahmen sondern auch alternative Verfahren des Transfers von RNA oder Proteinen zum Einsatz.

Der SFB 738 versucht, sich diesen neuen Anforderungen der Transplantationsmedizin zu stellen und seinen Beitrag zu leisten. Die Basis des SFB in der MHH stellen die in mehreren Abteilungen stark vertretenen Immunwissenschaften und das umfangreiche Programm klinischer Transplantationen dar.

Der SFB 738 besteht aus drei Projektbereichen

A) Immunität und Toleranz nach Stammzelltransplantation

B) Determinanten des Langzeitüberlebens solider Organe

C) Neue Konzepte der molekularen und zellulären Transplantationsmedizin

Die drei Projektbereiche verfolgen bei hoher methodischer und inhaltlicher Verzahnung dabei syner-

getische Ziele in der Erforschung von Immunität und Toleranz, einer Verbesserung der langfristigen Transplantatfunktionen und der Entwicklung neuer therapeutischer Maßnahmen. Die Umsetzung in der Klinik wird unter anderem auch dadurch gefördert, dass die Mehrheit der teilnehmenden Wissenschaftler aktiv in die Transplantationsprogramme der MHH und die Diagnostik von Transplantatfehlfunktionen involviert ist.

Unser vielfältiger Ansatz erlaubt die Untersuchung verschiedener thematischer Aspekte der Toleranzinduktion und der Optimierung der Transplantatfunktion in Tiermodellen und am Menschen.

Projektbereiche und Teilprojekte:

Projektbereich A: Immunität und Toleranz bei Stammzelltransplantation

Im Projektbereich A werden zentrale Fragen bei Transplantation hämatopoetischer Stammzellen untersucht. Eines der Schlüsselprobleme ist die spezifische Induktion einer effizienten GvL ohne eine unspezifische Alloreaktivität in Form einer GvH auszulösen. Im vorliegenden SFB Antrag werden verschiedene Ansätze gewählt: Es werden sowohl regulative Einflüsse auf die GvH untersucht, als auch grundlegende Mechanismen und neue molekulare Marker erarbeitet, um GvL von GvH zu separieren. Ein selektives Brechen natürlicher Toleranzmechanismen gegenüber leukämischen Zellen, soll die Entwicklung neuer therapeutischer Interventionen ermöglichen.

Projektbereich B: Determinanten des Langzeitüberlebens solider Organe

Im Projektbereich B werden Toleranzmechanismen nach Transplantation solider Organe untersucht. Ein besonderer Schwerpunkt soll auf regulatorischen T-Zellen (Treg) liegen. Es werden dabei unterschiedliche Aspekte einer Treg-vermittelten dominanten Toleranz am klinischen Material transplantierter Patienten untersucht. Grundlegende immunologische Aspekte regulatorischer T-Zellen in der allo-spezifischen Immunreaktion werden exemplarisch und kontrolliert in murinen Modellen erforscht. Da Virusreaktivierungen und Neuinfektionen ein übergreifendes Problem in der Transplantationsmedizin darstellen und häufig immunologisch vermittelte Transplantatmalfunktion induzieren, widmet sich ein Projekt der Erforschung CMV-spezifischer Virulenzfaktoren. Zusammengefasst bieten diese Projekte durch neue Erkenntnisse immunregulatorischer Prozesse im transplantierten Organ eine einmalige Möglichkeit, neue tolerogene Therapieverfahren zu entwickeln.

Projektbereich C: Neue Konzepte der molekularen und zellulären Transplantationsmedizin

Im Projektbereich C werden die Grundlagen geschaffen, neue Konzepte der molekularen und zellulären Transplantationsmedizin in angewandte Verfahren weiterzuentwickeln. Dies betrifft neue Konzepte sowohl der Stammzelltransplantation, der Modifikation von Immunzellen als auch der Transplantation differenzierter Zellpopulationen. Letztere (wie z.B. die Gabe von ex vivo generierten Hepatozyten) sollen eine Alternative oder Übergangslösung zur Transplantation solider Organe für ausgesuchte Patienten darstellen. Ferner wird die Bedeutung mesenchymaler Umbauvorgänge in der chronischen Transplantatdysfunktion untersucht.

Die drei Projektbereiche verfolgen bei hoher methodischer und inhaltlicher Verzahnung synergisti-

sche Ziele: Die Induktion einer gewebspezifischen Toleranz bei erhaltener Immunantwort gegenüber Pathogenen und Tumoren, die Verbesserung solider und zellulärer Transplantate sowie die Entwicklung neuer molekularer und zellulärer Therapien. Eingebunden in eine der international führenden klinischen Einrichtung stellt sich der SFB 738 zentralen Fragen der modernen Transplantationsmedizin und möchte innovative Lösungen erarbeiten.

Forschungsprojekte

Untersuchungen zur Transkriptionskontrolle regulatorischer T-Zellen in der allogenen Immunreaktion

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof.Dr.med.), Bruder, Dunja (Dr.med.)

Proteomics angewandt zur Erforschung der Toleranz und der Pathophysiologie der Graft versus Host Erkrankung nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation.

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof.Dr.med.);Ganser, Arnold (Prof.Dr.med.);

Adoptive T-Zell-Therapie nach T-Zell-Rezeptor-Gen Transfer: Ein Ansatz zur selektiven Durchbrechung körpereigener Toleranz nach allogener, MHC-disparater Blutstammzelltransplantation bei akuter myeloischer Leukämie

■ Projektleitung: Sauer, Martin (PD Dr.med.); Welte, Karl (Prof.Dr.med.)

Mechanismen und Reversion Leukämie-induzierter Toleranz in präklinischen Mausmodellen

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof.Dr.)

NK-Zellen als regulatorische Effektorzellen bei der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen

■ Projektleitung: Jacobs, Roland (Prof.Dr.med.); Schmidt, Reinhold E.(Prof.Dr.med.)

Lentiviral vector-programmed dendritic cells for enhancement of expansion and engraftment of leukemia-reactive T cells

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof.Dr.med.)

Rolle regulatorischer T-Zellen bei der Entwicklung von donorspezifischen Adaptationsmechanismen nach klinischer Organtransplantation

■ Projektleitung: Schwinzer, Reinhard (Prof.Dr.med.); Klempnauer Jürgen (Prof.Dr.med.)

CD4+CD25+ regulatorische T Zellen bei Patienten nach Lebertransplantation -immunologische und klinische Konsequenzen

■ Projektleitung: Greten, Tim (Prof.Dr.med.); Wedemeyer, Heiner (PD Dr.med.)

T-Zell vermittelte anti-Spender Immunantwort bei klinischen Transplantatempfängern in vivo – Einfluss auf die Entwicklung einer Transplantatarteriosklerose

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (Dr.med.); Haverich, Axel (Prof.Dr.med.)

Antigenspezifische regulatorische T Zellen zur Therapie der allogenen Transplantatabstossung

■ Projektleitung: Manns, Michael P.(Prof. Dr.med.); Jäckel, Elmar (Dr.med.)

Die Raum-Zeit-Verteilung regulatorischer T-Zellen bei der chronischen Organabstoßungsreaktion

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof.Dr.med.)

Polymorphe Glykoproteine der CMV-RL11-Familie - Bedeutung für die CMV-Erkrankung bei Organtransplantierten

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof.Dr.med.)

Gentherapeutische Strategien zur Verbesserung der Hepatozytentransplantation

■ Projektleitung: Kubicka,Stefan (Prof.Dr.med.); Malek Nisar P.(Prof.Dr.med.)

Analyse der durch Telomerdysfunktion hervorgerufenen Veränderungen des Environments und deren Einfluss auf Funktion und Engraftment von Stammzellen

■ Projektleitung: Rudolph, Karl L. (Prof.Dr.med.);

Lentiviral induzierte insertionelle Mutagenese in der Gentherapie von hereditären Lebererkrankungen

■ Projektleitung: Ott, Michael (Prof.Dr.med.); Modlich, Ute (Dr.med.)

Reversible Zellmodifikation mittels pseudoretroviraler und epiretroviraler Transduktion

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof.Dr.med.); Bode, Jürgen (Prof.Dr.med.)

Rekrutierung und Aktivierung mesenchymaler Zellen in Nierentransplantaten

■ Projektleitung: Kreipe, Hans (Prof.Dr.med.); Mengel, Michael (PD Dr.med.)

Regulation der Foxp3 Expression

■ Projektleitung: Hühn, Jochen (Prof. Dr.med.)

Identifikation, molekulare Charakterisierung und Isolation regulatorischer T Zellen

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.med.); Geffers, Robert (Dr.med.)

Kontrollbiopsieprogramm nach Leber und Nierentransplantation

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.med.); Manns Michael P. (Prof.Dr.med.);Kreipe, Hans-Heinrich (Prof. Dr.med.)

SFB-Sekretariat

■ Projektleitung: Manns, Michael P. (Prof.Dr.med.)

Graduiertenkolleg 1441:

Regulation of the Allergic Inflammatory Response in Lung and Skin

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Thomas Werfel

■ **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Jens Hohlfeld

Tel.: 0511 / 9246-450 • E-Mail: werfel.thomas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/grk1441.htm

Profile

The prevalence of allergic diseases is continuously increasing in western industrial countries as epidemiologic studies have clearly shown in the last years. Allergic diseases often display severe, chronic courses and many result in consequences which deeply impairs the patients' quality of life. The research on allergic diseases has to be interdisciplinary since different peripheral organs (particularly of the respiratory tract and the skin) are involved with organ-specific phenotypes. At the Hannover Medical School (MHH) scientific projects focusing on allergic inflammation in lung and skin have been successfully performed by a number of groups and been funded by the DFG including SFB projects (particularly in the SFB 566 and 587) for many years now. The initiation of a research training program on allergic inflammation was proposed by the council of the MHH and the Hannover Biomedical Research School (HBRS) because of the existing previous work in this field and an excellent infrastructure. It has now been funded since October 2006 and is integrated into the HBRS which coordinates programs for the education of young scientists (international MD/PhD programs, other GRKs, structured education of graduate students). The GRK clearly profits from the existing infrastructure of the HBRS (e.g. by adapting the established selection processes of applicants or mentoring program of its fellows, and by integrating the study program of the GRK into the concept of the HBRS). On the other hand, a specific study program on allergic inflammation is offered in English language by members of the GRK which is open to fellows of other graduate and postgraduate programs of the HBRS.

The scientific projects elucidate inflammatory mechanism in allergic reactions in peripheral organs. The focus of these projects lies on questions of the regulation, modulation of peripheral cellular tissue reactions which are initiated by local infiltrating T-cells, antigen-presenting-cells (APC) or mast cells and by the interaction of activated leukocytes with organ resident cells (e.g. epithelial cells). The GRK complements the already existing SFBs and focusses on a topic which has not been worked on in a specific interdisciplinary program so far at the Hannover Medical School.

The integration of the GKR into the HBRS facilitates scientific cooperation between fellows of the GRK and members of other programs in Hannover and working groups of invited speakers outside of Hannover.

II. Status in 2008

The program started in October 2006 was running in 2008 with eight scientific projects. The following

list summarizes the names of the supervisors, their institutions and departments and the topic of the scientific project:

- Dr. Armin Braun (ITEM): Prevention of allergic inflammation and asthma by the synthetic TLR2/6 Agonist MALP-2
- Prof. Dr. Georg Behrens (Dept. Clin Immunology and Rheumatology): Antigenic targeting of dendritic cell subsets for tolerance induction to inhaled antigens
- Prof. Dr. Jens M. Hohlfeld (ITEM): Role of lung collectins surfactant protein A and D in Toll-Like-Receptor agonist modulated allergic inflammation
- Prof. Dr. Tobias Welte (Pneumology): Functional role of lysosomal proteinases in allergic airway inflammation
- Prof. Dr. Gesine Hansen, Dr. Christian Hennig (Pediatric Immunology): Role of the costimulatory molecule CD27 in allergic asthma
- Dr. Michael Stephan (Functional Anatomy): Expression and function of proline specific peptidases in allergic asthma
- Prof. Dr. Miriam Wittmann (Dermatology): Role of keratinocytes for the development and chronification of allergic eczematous skin diseases
- Prof. Dr. Thomas Werfel (Dermatology): Autoallergic T-cell responses in atopic dermatitis

At the end of 2008 the application of a ninth project (from Dr. Anna Dittrich) was approved by the DFG - this project will start in early 2009.

The following PhD students have been working in the GRK in 2008:

Supervisor/ PhD student

- PD Dr. Braun/ Saskia Knothe
- Prof. Behrens/ Jayendra Kumar Krishnaswamy
- Prof. Hansen/ Ann-Kathrin Behrendt
- Prof. Hohlfeld/ Carla Winkler
- Dr. Stephan/ Tihana Tasic
- Prof. Welte/ Carolin Pilzner
- Prof. Werfel/ Hari Balaji
- Prof. Wittmann/ Verena Schäfer

Moreover, a number of active associated PhD students and medical doctoral students joined the study programme of the GRK:

Supervisor /Medical doctoral student, associated PhD student

- PD Dr. Braun/ Simone-Monika Switalla, Sabine Rochlitzer, Frauke Prenzler
- Prof. Hohlfeld/ Ann-Carina Wedekind, Carsten Schleh
- Dr. Stephan/ Inga Schünke, Jutta Schade
- Prof. Welte/ Hans-Dieter Lauenstein
- Prof. Werfel/ Maria Gschwandtner, Katja Vosskuhl
- Prof. Wittmann/ Julius Renne, Jana Zeitvogel

III. Study program in 2008:

The study program of the DFG GRK was continued on a weekly basis. Moreover, the study program MD/PhD programme „Molecular medicine“ of the HBRS was open to the participants of the DFG GRK.

The annual workshop of the DFG GRK 1441 took part in the ITEM in December 2008: All graduates, medical doctoral students and associated students presented and discussed their projects.

Six guest speakers were invited to give scientific talks on experimental allergy during the year 2008.

Forschungsprojekte

Antigenic targeting of dendritic cells subsets for tolerance induction to inhaled antigens

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.), MHH; Betreuer: Krishnaswama, Yaendra Kumar (PhD); Jahrgang: 1

Prevention of allergic inflammation and asthma by the synthetic TLR2/6 agonist MALP-2

■ Projektleitung: Braun, Armin (PD Dr. med.), Fraunhofer ITEM; Betreuer: Knothe, Saskia (PhD); Jahrgang: 2

Role of the costimulatory molecule CD27 in allergic asthma

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.), MHH, Hennig, Christian (Dr. med.); Betreuer: Behrend, Ann-Kathrin (cand. med.); Jahrgang: 2

Role of lung collections surfactant protein A and D in Toll-Like-Receptor agonist modulated allergic inflammation

■ Projektleitung: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.), Fraunhofer ITEM; Betreuer: Winkler, Carla (PhD); Jahrgang: 2

Expression and function of proline specific peptidases in allergic asthma

■ Projektleitung: Stephan, Michael (Dr. med.), MHH; Betreuer: Tasic, Tihana (PhD); Jahrgang: 2

Functional role of lysosomal proteinases in allergic airway inflammation

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.), MHH; Betreuer: Pilzner, Carolin (PhD); Jahrgang: 2

Autoallergic T-cell responses in atopic dermatitis

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Betreuer: Balaji, Hari (PhD); Jahrgang: 2

Role of keratinocytes for the development and chronification of allergic eczematous skin diseases

■ Projektleitung: Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.); Betreuer: Schäfer, Verena; Jahrgang: 2

Europäisches Graduiertenkolleg:

Pseudomonas: Pathogenicity and Biotechnology

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Dr. Burkhard Tümmler

■ **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Dieter Jahn

Tel.: 0511/532-2920 • E-Mail: tuemmler.burkhard@mh-hannover.de • <http://www99.mh-hannover.de/kliniken/kinderheilkunde/kfg/egs/index.htm>

Das deutsch-dänische Europäische Graduiertenkolleg (International Research Training Group, IRTG) „Pseudomonas: Pathogenicity and Biotechnology“ bündelt das Ausbildungsprogramm und die Forschungsaktivitäten von drei deutschen (MHH, HZI, TU Braunschweig) und zwei dänischen (Universität Kopenhagen, Technische Universität Dänemark) Instituten, die in der Pseudomonasforschung international ausgewiesen sind. Das EGK wird seit Oktober 2000 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. Auf deutscher Seite hatte das Kolleg 2008 10 Doktoranden/innen und eine Postdoktorandin. Die Tiermedizinerin schied zum 1.10. mit Ablauf des Förderzeitraums aus.

Dank der mittlerweile mehrjährigen intensiven Zusammenarbeit und den überlappenden wissenschaftlichen Interessen der Betreuer werden methodisch komplementäre und inhaltlich aufeinander abgestimmte Forschungsprojekte durchgeführt. Der eine Schwerpunkt des inhaltlich fokussierten Forschungsprogramms befasst sich mit Biofilmen und mikrobiellen Lebensgemeinschaften. Der zweite Schwerpunkt betreibt Forschung zur Pathogenese und Therapie der Pseudomonas aeruginosa Infektionen. Themen sind u.a. die Mechanismen der Adaptation von P. aeruginosa bei chronischen Infektionen des Respirationstraktes und die Genetik der Wirt-Erreger Interaktion. Ein weiterer Schwerpunkt liegt seit Oktober 2006 im Bereich der Klinischen Forschung zum Thema der Infektionsforschung sowie der Immunisierung gegenüber dem krankheitsauslösenden Keim.

Aktivitäten

Im Jahr 2008 nahmen die Stipendiatinnen und Stipendiaten sowohl an den monatlichen dreistündigen Seminaren an der MHH oder dem HZI teil, in denen Sie über die Fortschritte ihrer Projekte berichteten sowie im „Journal Club“ wichtige Artikel aus Fachzeitschriften vorstellten, als auch an den Vorträgen der nachfolgenden Gäste: Prof. D. Ussery (Lyngby), Dr. C. van der Gast (Oxford), Prof. J. R. van der Meer (Lausanne), Dr. S. Diggle (Nottingham), Prof. V. Venturi (Triest) und Prof. A. Ducruix (Paris). Den Gastvorträgen an der MHH war jeweils eine dreistündige „Meet-the-Professor“-Veranstaltung vorangestellt, in der die Stipendiatinnen und Stipendiaten Gelegenheit zu Diskussionen mit dem Gast hatten. Im Mai bestanden die Stipendiaten/innen Davenport, Frank, Puls und Wölbeling erfolgreich ihre mündliche Zwischenprüfung im Rahmen der HBRS. Im August fand in Hannover im „Twincore“-Gebäude die fünftägige Summer School mit den Gästen Prof. S. Molin (Lyngby), Prof. N. Hoiby (Kopenhagen), Prof. D. Bumann (Basel), Dr. C. Bauer (Konstanz), Dr. K. Bruce (London), Dr. A. Singer

(Oxford) und Dr. K. Foster (Harvard) statt. Jeder Gast hielt einen 90minütigen Vortrag, an den sich ein 90minütiges praktisches Seminar anschloß. Ein gemeinsamer Sonntagsausflug in den Harz mit Besichtigung der Herzog-August-Bibliothek in Wolfenbüttel und eine Führung durch den Röderstollen des Weltkulturerbes Rammelsberg in Goslar rundeten das Programm ab.

Forschungsprojekte

Intraclonal genome evolution of *P. aeruginosa* in the cystic fibrosis lung

■ Betreuer: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Doktorand: Cramer, Nina; Betreuer: Wiehlmann, Lutz (Dr. rer. nat.), Hoiby, Niels (Prof. Dr. med.), Kopenhagen, Dänemark; Jahrgang: 2005

Microbial genome signatures and their application in identification of orphan environmental sequences to assess complex microbial communities

■ Betreuer: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Doktorand: Davenport, Colin; Betreuer: Reva, Oleg (Dr. rer. nat.), University of Pretoria, Südafrika; Jahrgang: 2006

Molecular mechanisms underlying the switch to a biofilm forming Small Colony Variant (SCV) phenotype in *Pseudomonas aeruginosa*

■ Betreuer: Häussler, Susanne (PD Dr. med.), HZI, Braunschweig Doktorand: Dötsch, Andreas; Betreuer: Tümmler, Burkhard Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Hoiby, Niels (Prof. Dr. med.), Kopenhagen, Dänemark; Jahrgang: 2006

Pre-clinical optimisation of a *Pseudomonas* vaccine

■ Betreuer: Baumann, Ulrich (PD Dr. med.), Doktorand: Glass, Imke; Betreuer: Hoiby, Niels (Prof. Dr. med.), Kopenhagen, Dänemark; Jahrgang: 2007

Key determinants of stress response in *Pseudomonas putida*

■ Betreuer: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Doktorand: Frank, Sarah; Betreuer: Wiehlmann, Lutz (Dr. rer. nat.), Martins dos Santos, Vitor (PhD), HZI, Braunschweig; Jahrgang: 2006

Regulation and biological function of *Pseudomonas aeruginosa* Usp-type proteins

■ Betreuer: Jahn, Dieter (Prof. Dr. rer. nat.), TU Braunschweig, Doktorand: Garbe, Julia; Betreuer: Schobert, Max (Dr. ing.), TU Braunschweig, Givskov, Michael (Prof. PhD), Kopenhagen, Dänemark; Jahrgang: 2006

Functional biodiversity of *Pseudomonas* species in biofilm communities degrading polycyclic aromatic hydrocarbons

■ Betreuer: Abraham, Wolf-Rainer (Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig, Doktorand: Heck, Marcela Georgia; Betreuer: Tolker-Nielsen, Tim (Prof. PhD), Lyngby, Dänemark; Jahrgang: 2007

New Pseudomonas enzymes acting on 4-substituted but-2-en-4-olides

■ Betreuer: Pieper, Dietmar (PD Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig Doktorand: Marin Arancibia, Macarena Andrea; Betreuer: Molin, Soeren (Prof. PhD), Lyngby, Dänemark, Givskov, Michael (Prof. PhD), Kopenhagen, Dänemark; Jahrgang: 2006

Modulation of the host inflammatory response to Pseudomonas aeruginosa by TNFalpha receptor variants that determine cystic fibrosis disease severity

■ Betreuer: Stanke, Frauke (Dr. rer. nat.), Stipendiat: Puls, Gesa; Betreuer: Ussery, David (Prof. PhD), Lyngby, Dänemark, Moser, Claus (Prof. MD PhD), Kopenhagen, Dänemark; Jahrgang: 2006

Pre-clinical optimisation of a Pseudomonas vaccine

■ Baumann, Ulrich (PD Dr. med.), Doktorand: Wölbeling, Florian; Betreuer: Hoiby, Niels (Prof. Dr. med.), Kopenhagen, Dänemark; Jahrgang: 2006

IRTG 1273:

Strategien menschlicher Krankheitserreger zur Etablierung akuter und chronischer Infektionen

■ **Sprecher: Prof. Dr. Sebastian Suerbaum**

Tel.: 0511/532-6769 • E-Mail: suerbaum.sebastian@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover.de/4587.html>

Das Internationale Graduiertenkolleg 1273 "Strategien menschlicher Krankheitserreger zur Etablierung akuter und chronischer Infektionen" der Medizinischen Hochschule Hannover und des Karolinska Instituts, Stockholm, in Zusammenarbeit mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung und dem Swedish Institute for Infectious Disease Control besteht seit September 2006.

Das Hauptziel des Programms ist es, Nachwuchsforscherinnen und -forschern aus Deutschland und Schweden die Gelegenheit zu geben, im sich schnell verändernden Gebiet der Infektionsbiologie der menschlichen mikrobiellen Krankheitserreger in einer wissenschaftlich anregenden und international kompetitiven Umgebung zu promovieren. Das Kernelement des Programms ist ein gemeinsames Forschungsprogramm, das sich auf die Frage konzentriert, wie menschliche mikrobielle Krankheitserreger akute oder chronische Infektionen hervorrufen und wie der Wirtsorganismus auf persistierende Infektionen reagiert. Mehrere thematische Brennpunkte wurden mit dem Ziel ausgewählt, die Graduierten mit dem breiten Spektrum moderner Infektionsforschung vertraut zu machen und das breite Kompetenzspektrum des an den drei Institutionen vorhandenen Lehrkörpers zu nutzen. Gemeinsame Forschungsziele auf dem Gebiet der bakteriellen Infektionen, der Virus- und Parasiteninfektionen werden in insgesamt 25 Doktorarbeiten (14 in Deutschland und 11 in Schweden) verfolgt. Zusätzlich ist ein interdisziplinäres gemeinsames Studienprogramm aufgestellt worden, das von der etablierten Infrastruktur für Graduiertenkollegs profitiert, die sowohl an der MHH (Hannover Biomedical Research School, Center for Infection Biology) als auch am Karolinska-Institut (MTC Postgraduate Programme in Infection Biology) zur Verfügung steht. Es ist ein essentieller Teil des Programms, dass die Graduierten einen Teil ihrer Doktorandenzeit in den Laboren der schwedischen Partner am Karolinska Institut verbringen.

Forschungsprojekte

Role of the hypervariable regions of the hepatitis C virus for immune recognition and viral fitness

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Bankwitz, Dorothea (w, M. Mol. L. Sc., Deutschland); Jahrgang: 2008

Role of the LANA-1 protein of Kaposi's sarcoma herpesvirus/human herpesvirus 8 (KSHV/HHV8) in latent persistency by controlling the turnover of associated nuclear proteins

■ Projektleitung: Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Cordes, Susann (w, M. Mol. L. Sc., Deutschland); Jahrgang: 2006

Exploitation of intact immune functions for Salmonella infections and dissemination

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.)/Pabst, Oliver (PD Dr. rer. nat.); Stipendiat: Dähne, Sabrina (w, Dipl.-Biol., Deutschland); Jahrgang: 2006

NOD2-mediated activation of intestinal epithelial cells

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Dürr, Claudia (w, Dipl.-Biol., Deutschland); Jahrgang: 2008

Role of msrA and tpx in resistance of Mycobacterium tuberculosis to oxidative burst

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Horst, Sarah (w, Dipl.-Biotechnol., Deutschland); Jahrgang: 2006

Effector-protein dependent signaling pathways and host responses in chlamydial persistence

■ Projektleitung: Klos, Andras (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Janik, Katrin (w, Dipl.-Biol., Deutschland); Jahrgang: 2006

Functional characterization of pathogen-induced regulatory T cells in chronic inflammation

■ Projektleitung: Wehland, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.)/Bruder, Dunja (Dr. rer. nat.)/Geffers, Robert (Dr. rer. nat.); Stipendiat: Jeron, Andreas (w, Dipl.-Biotechnol., Deutschland); Jahrgang: 2006

Genetic adaption of H. pylori to the host individual

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Kennemann, Lynn (w, Dipl.- Mol. Med. Univ., Deutschland); Jahrgang: 2007

Analysis of signal transduction events induced by pathogenic bacteria upon interaction with host cells: Comparative phosphoproteome analyses of the infected host cell

■ Projektleitung: Wehland, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.)/Jänsch, Lothar (Dr. rer. nat.); Stipendiat: König, Sebastian (m, Dipl.-Biotechnol., Deutschland); Jahrgang: 2006

Immunomodulatory effects of Helicobacter infection and gastrointestinal colonization by other bacteria: the role of TRAF6 and ubiquitylation

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Lotzing, Nina (w, Dipl.-Biol., Deutschland); Jahrgang: 2006

Intercellular communication in *Pseudomonas aeruginosa*

■ Projektleitung: Wehland, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.)/Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Müsken, Mathias (m, Dipl.-Biotechnol., Deutschland); Jahrgang: 2006

Characterization of immune cells from HCV infected patients to improve vaccine design

■ Projektleitung: Guzmán, Carlos (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Riese, Peggy (w, Dipl.-Biol., Deutschland); Jahrgang: 2006

Analysis of the mechanisms underlying the lethal synergism between viral and bacterial infections - role of Toll like receptors (TLR), especially TLR7

■ Projektleitung: (Wehland, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.)/Gunzer, Matthias (Prof. Dr. rer.nat.); Stipendiat: Stegemann, Sabine (w, Dipl.-Biol., Deutschland); Jahrgang: 2006

The role of TRAIL in interferon alpha-mediated clearance of HCV in patients with acute and chronic hepatitis C

■ Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr. med.)/Wedemeyer, Heiner (PD Dr. med.); Stipendiat: Stegmann, Kerstin (w, M. Mol. Biotechnol., Deutschland); Jahrgang: 2006

Sonstiges

Aktueller Status Das IRTG 1273 wird seit September 2006 durch die DFG finanziert. Die für die gesamte Laufzeit von 2006 bis 2010 zur Verfügung gestellten Mittel betragen 2,2 Mio. EUR. Die Finanzierung umfasst die Stipendien, eine Koordinatorin auf Teilzeitbasis, Verbrauchsmittel und Mittel für Marketing, Reisen, Einladungen von Gastwissenschaftlern etc. Im Jahr 2008 haben 14 Studenten in Deutschland an dem Programm teilgenommen (11 Frauen und 3 Männer, 14 Deutsche). Außerdem werden zwei Ambassador-Stipendien für Graduierte am Karolinska-Institut in Stockholm durch die Medizinische Hochschule Hannover und das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung finanziert. Ferner werden 9 schwedische Graduierte, die Mitglieder des IRTG 1273 sind, durch Mittel des Karolinska-Instituts finanziert. Im September 2008 fand eine Summer School in Potsdam mit allen Graduierten und Projektleitern statt.

BMBF-Kompetenznetz:

Hepatitis

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Michael Manns

■ **Stellvertr. Sprecher:** Dr. Markus Cornberg

Tel.: 0511/532 6819 • E-Mail: hep-net@mh-hannover.de • <http://www.kompetenznetz-hepatitis.de>

Das Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net) ist eines der Kompetenznetze in der Medizin, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert werden. Die virusbedingte Leberentzündung (Hepatitis) ist eine der weltweit häufigsten Infektionskrankheiten. In Deutschland sind annähernd eine Million Menschen an einer chronischen Virushepatitis erkrankt, verursacht durch die Viren B, C und D. Sie schädigen die Leber und führen zu einer schwelenden Entzündung. Das Organ baut sich in narbiges Bindegewebe um (Leberzirrhose) und kann ohne Behandlung schließlich versagen. Eine weitere Gefahr: Es entsteht Leberkrebs - das Hepatozelluläre Karzinom (HCC). Das Hep-Net unterstützt die bundesweite Erforschung von Leberentzündungen durch Viren (Hepatitis) und entwickelt einheitliche Diagnose- und Therapiestandards. Auch epidemiologische Daten werden gesammelt. Neben den Forschern an Unikliniken sind Krankenhäuser, niedergelassene Ärzte und Patienten-Selbsthilfegruppen eingebunden um sowohl eine horizontale als auch vertikale Vernetzung zu erreichen.

Horizontale Vernetzung: Es ist gelungen, die circa 120 namhaften Experten für Virushepatitis aus 25 Universitäten Deutschlands in einem horizontalen Netzwerk zu vereinen und arbeitsgruppenübergreifende, interdisziplinäre Forschungsvorhaben zu planen und durchzuführen. Die Forschungsprojekte des Hep-Net wurden thematisch orientierten Projektbereichen zugeordnet, die jeweils von einem Projektleiter koordiniert wurden. Ziel dabei war, redundante Fragestellungen innerhalb mehrerer Teilprojekte eines Forschungsgebietes, z.B. zur Genetik, zu vermeiden, Kommunikation und (personellen) Austausch zwischen den Teilprojekten zu verbessern und gemeinsame Publikationen in wissenschaftlichen Journalen zu erreichen. Forschungsschwerpunkte der Grundlagenprojekte waren die Untersuchung genetischer und immunologischer Aspekte der Erkrankungen, die Untersuchung der Progressions- und Resistenzentwicklung sowie neuer Therapiestrategien in Zellkultur- und Tiermodellen. Weitere Projekte im Hep-Net beschäftigten sich mit der Qualitätssicherung in der Diagnostik sowie Fragen zur Epidemiologie und zu Public Health. Darüber hinaus wurden die „Infrastrukturprojekte“ (core facilities) konsolidiert, die allen klinischen und Grundlagenprojekten zur Verfügung standen, um die horizontale Vernetzung zu verbessern. Dazu gehörten z.B. die zentrale IT-Unit in München und die Biomaterialbanken in Essen und Köln. Hauptziel der geförderten Forschungsprojekte im Hep-Net ist die Verbesserung der Diagnose und der Therapie der chronischen Virushepatitiden B und C.

Vertikale Vernetzung: Ein weiteres genauso wichtiges Ziel ist die vertikale Vernetzung durch eine Zusammenarbeit zwischen den Universitäten, nicht-universitären Kliniken, niedergelassene Ärzten bis hin zu den Patienten. Ziel der Vernetzung ist es einheitliche Diagnostikrichtlinien und Therapierichtlinien für die Hepatitis zu schaffen. Es ist gelungen sowohl für die histologische Diagnose als auch die Therapie in Zusammenarbeit mit den Fachgesellschaften Konsensuskonferenzen durchzuführen und Leitlinien zu erstellen.

Highlights aus der Arbeit des Kompetenznetz Hepatitis

Akute Hepatitis C

Eines der wesentlichen Highlights des Hep-Net, das auch weltweit große Beachtung gefunden hat, ist die Durchführung von klinischen Studien zur akuten Hepatitis C. Die Hep-Net Studien Kohorte von Patienten mit akuter Hepatitis C ist weltweit einzigartig. Eine erste Studie zur akuten Hepatitis C mit dem Ziel der Vermeidung einer Chronifizierung der Infektion wurde bereits vor Beginn des Hep-Net unter Leitung von Prof. Dr. M. P. Manns in einer nationalen Zusammenarbeit von Universitäten, Krankenhäusern und niedergelassenen Ärzten durchgeführt. In der ersten Studie konnten 44 Patienten mit einer akuten Hepatitis C Infektion eingeschlossen werden. Durch die frühzeitige Behandlung mit Standard-Interferon alfa konnte bei 43 Patienten (98%) die Chronifizierung verhindert werden. Nur durch die Kooperation von niedergelassenen Ärzten und Schwerpunktkliniken mit den Universitäten war dieser Erfolg möglich, da die akute Hepatitis C aufgrund oftmals fehlender klinischer Symptome eine selten diagnostizierte Erkrankung darstellt. Ziel des Hep-Net war und ist es, die Aufmerksamkeit aller Ärzte und auch Patienten auf diese Infektionserkrankung zu erhöhen, sodass mehr Patienten mit akuter HCV-Infektion erkannt werden und somit auch mehr Patienten rechtzeitig therapiert werden können. Im Rahmen des Hep-Net konnte diese erste deutschlandweite Kohorte von Patienten mit akuter Hepatitis C durch die „German Hep-Net Acute Hepatitis C Study Group“ im Langzeitverlauf beobachtet werden. Außerdem wurde eine Folgestudie zur frühen Behandlung der akuten Hepatitis C-Infektion mit pegyliertem Interferon alfa-2b für 24 Wochen („Akute HCV II Studie“) durchgeführt, an der wiederum vor allem viele niedergelassene Ärzte und Schwerpunktkliniken teilnahmen. In dieser Folgestudie des Hep-Net konnten in kürzerer Rekrutierungszeit mehr als doppelt so viele Patienten in mehr als doppelt so vielen Zentren frühzeitig behandelt werden. Der Erfolg der Therapie mit pegyliertem Interferon war mit 89 % wiederum beeindruckend und international wegweisend. Aktuell werden in der neuesten Studie des Hep-Net unter Leitung zweier Studienzentralen in Hannover und München (Prof. Dr. M. P. Manns, Prof. Dr. G. R. Pape) zur akuten Hepatitis C („Akute HCV III Studie“) weitere dringende Fragestellungen, wie z.B. der richtige Zeitpunkt des Therapiestarts, behandelt. Diese Studie wird wegweisend sein, wie man letztendlich bei der akuten HCV-Infektion vorgehen soll. Die ersten Ergebnisse werden im April 2009 bei der EASL vorgestellt.

S3-Leitlinienerneuerung

Ein weiteres Highlight der Arbeit des Kompetenznetz Hepatitis war die Überarbeitung nationaler Leitlinien. Ein Update-Prozess der S3-Leitlinie zum Management der Hepatitis B Virusinfektionen sowie der Hepatitis C Virusinfektion wurde erfolgreich vom Hep-Net koordiniert. Der Leitlinienprozess berücksichtigte alle involvierten Fachgesellschaften in den Bereichen Gastroenterologie, Chirurgie, Viszeralchirurgie, Infektiologie, Virologie, Pathologie und Pädiatrie. Die Geschäftsstelle des Hep-Net stellte das Leitliniensekretariat. Die Konsensuskonferenz der Hepatitis B Leitlinie erfolgte zum Abschluss der 2. FP am 27.1.2007 in Göttingen, die Konsensuskonferenz der Hepatitis C Leitlinie erfolgte bei 5. Hep-Net Symposium im Juni 2008. Die Publikation der Hepatitis B-Leitlinie erfolgte im Juni 2007 die Publikation der Hepatitis C-Leitlinie ist in Vorbereitung. Leitlinien sind besonders wichtig, um einheit-

liche Diagnose- und Therapiemaßnahmen zu erreichen. Sie zeigen dem behandelnden Arzt anhand evidenz-basierter Empfehlungen einen Handlungskorridor auf, wie er Patienten mit Hepatitis B und C diagnostiziert und behandelt, und stellen ein wichtiges Instrument für die vertikale Vernetzung dar. Die Leitlinie wurde aufgrund der exzellenten Methodik international sehr beachtet, so dass auch eine Publikation in englischer Sprache erfolgte.

Forschungsprojekte

Zentrale Geschäftsstelle

■ Projektleitung: Manns, Michael P. (Prof.Dr.med.)

Zentrale Information Unit (Homepage, Datenbank, Server)

■ Projektleitung: Müller, T. (Dr.med.)

Serum und DNA Bank

■ Projektleitung: Roggendorf, M. (Prof.Dr.med.)

Gewebe Bank und zentraler Pathologe

■ Projektleitung: Dienes, H.P.(Prof.Dr.med.)

Hep-Net Studien Haus

■ Projektleitung: Manns, M.P. (Prof.Dr.med.); Zeuzem S.(Prof.Dr.med.)

Vertikale Vernetzung: Ein Versorgungsforschungsprojekt in Zusammenarbeit mit der Deutschen Leberhilfe und Niedergelassenen Ärzten

■ Projektleitung: Niederau, C.(Prof.Dr.med.); Kautz, A.; Hüppe,D.(Dr.med.); Krämer, A.(Prof.Dr.med.); Roß, S. (PD Dr.med.); Stark,K. (Prof.Dr.med.); Schmiegel, W. (Prof.Dr.med.); Tillmann H.L. (Prof. Dr.med.); Fleig, W.E. (Prof.Dr.med.); Manns, M.P. (Prof.Dr.med.); Cornberg, M.(Dr.med.); Wedemeyer, H. (PD Dr.med.); Schwartz, F.W. (Prof.Dr.med.); Krauth, C.(Dr.med.)

Grundlagenverbundprojekt: Genetic epidemiology group in viral hepatitis: efficient and reliable identification of risk genes influencing outcome and fibrosis progression.

■ Projektleitung: Berg, T.(PD Dr.med.); Lammert F. (Prof.Dr.med.); Strassburg, C. (Prof.Dr.med.)

Grundlagenverbundprojekt: Establishment of a German virological network to study the role of virus neutralizing antibodies in hepatitis C virus (HCV) elimination.

■ Projektleitung: Bartenschläger, R. (Prof.Dr.R.); Baumert, T. (Prof.Dr.med.); Petersen J. (PD Dr.med.); Meisel, H. (Prof.Dr.med.)

Sonstiges

Nachhaltigkeit Das Kompetenznetz Hepatitis ist ein Zusammenschluss von Grundlagenforschern, Klinikern und Patientengruppen mit dem Ziel der Eradikation der Virushepatitiden. Nach Ende der Förderung durch das BMBF soll das Netzwerk erhalten bleiben; eine autarke Nachhaltigkeit ist das Ziel. Ende 2006 wurde die Deutsche Leberstiftung gegründet, um die Arbeit des Hep-Net nach Auslaufen der Förderung durch das BMBF ab 2010 langfristig zu sichern. Weitere durch das BMBF, EU und Industriepartner geförderte Forschungsprojekte des Kompetenznetzes Hep-Net Study House: Für die Durchführung klinischer Studien wurde unter Leitung von Herrn Professor Dr. S. Zeuzem und Herrn Professor Dr. M. P. Manns das Hep-Net „Study-House“ (TP 7) etabliert. Das „Study-House“ bietet eine biometrische Beratung für alle Netzpartner an und hat Richtlinien erarbeitet, anhand derer eingereichte Studienprotokolle nach wissenschaftlichen und biometrischen Gesichtspunkten begutachtet und als „Hep-Net gefördert“ oder „Hep-Net geprüft“ in das Studienregister des Hep-Net aufgenommen werden können. Für die Begutachtung neuer Studien wurde ein Expertengremium bestimmt. An der Begutachtung und Betreuung klinischer Studien war auch die Biometrikerin des Hep-Net Studienhauses, Prof. Dr. E. Herrmann sowie die Hep-Net Zentrale beratend beteiligt. Aufgrund neuer Medikamentenentwicklungen und zukünftiger Perspektiven (spezifische Enzymhemmer, immunologische und molekularbiologische Therapieverfahren) wurden und werden viele groß angelegte klinische Studien benötigt um diese neuen Therapiemöglichkeiten zu analysieren. Für diese klinische Forschung sind gut organisierte multizentrische Strukturen notwendig, um im internationalen Vergleich bestehen zu können. Deshalb war die Konsolidierung des deutschen Studienhauses für klinische Studien der akuten und chronischen Virushepatitis eines der Hauptziele von Hep-Net. Verschiedene Studien (vor allem Phase III, IV und Therapieoptimierungsstudien, TOS) zu bisher verfügbaren Medikamenten für die Hepatitis C (akute Infektion, Verbesserung der Verträglichkeit, Patienten mit fehlendem virologischen Ansprechen, Viruskinetik der ersten Wochen, Behandlungsschemata, extrahepatitischen Manifestationen) und Hepatitis B (spezielle Indikatoren für chronisch infizierte Patienten, z.B. post-transplantal, Koinfektionen, Mutanten, extrahepatitischen Manifestationen) waren und sind weiterhin geplant. Die geschaffene Infrastruktur für klinische Prüfungen soll je nach Verfügbarkeit neuer spezieller Medikamente die Organisation von Phase I-III Studien ermöglichen. Hep-Net und sein Studienhaus sollten ein wichtiger Partner der pharmazeutischen Industrie werden und bleiben, um in Hep-Net-Zentren Patienten für deren nationale und internationale Studien zu gewinnen. Als Voraussetzungen für die teilnehmenden Zentren an den klinischen Studien gelten die vorherige Teilnahme an internationalen multizentrischen Phase I-III Studien oder die erfolgreiche Durchführung von „investigator-initiated“ Studien, Erfahrung mit und strikte Einhaltung der ICH/CPMP Richtlinien „Good Clinical Practice“, spezialisierte hepatologische Ambulanz und Kliniken mit einem lokalen Netzwerk. Dadurch können innerhalb kurzer Zeiten eine ausreichende Anzahl von Patienten rekrutiert werden sowie eine Transparenz von laufenden klinischen Studien erreicht werden. Durch die Struktur des Hep-Net Study-House ist es gelungen, eigene Therapiestudien als Sponsor durchzuführen. Dafür wurden Drittmittel von Pharmafirmen eingeworben. Insgesamt konnten bislang 19 Studien im Studienhaus durchgeführt werden. Die durchgeführte Studie zur Therapie der Hepatitis B und D Ko-

Infektion ist z.B. die bislang weltweit größte Studie für diese besonders gefährdete Patientengruppe. Durch das Hep-Net Studienhaus anerkannte Studien werden in einem Hepatitis-Studienregister auf der Internetseite des Hep-Nets vorgestellt. Dieses Studienregister soll erweitert werden, auch im Hinblick auf internationale multizentrische Studien unter deutscher Beteiligung (fakultativ) sowie hinsichtlich eines „Feasibility Registers“ für die Netzpartner des Hep-Net. Virgil: Die bisher erzielten Ergebnisse des Hep-Net aus den ersten drei Förderjahren konnten bereits in europäische Kooperationsprojekte, wie dem EU-geförderten VIRGIL-Netzwerk (network of excellence for combating viral resistance) zur Erforschung von viralen Resistenzen, einfließen und zu weiteren Synergieeffekten beitragen. Ziel von VIRGIL ist die Bekämpfung von Resistenzentwicklungen im Bereich der Hepatitis B und C sowie bei der Influenza-A-Virusinfektion. Das Augenmerk liegt dabei speziell auf medikamenten-induzierten Resistenzentwicklungen. Homepage: www.virgil-net.org/ Neues HCV Verbundprojekt: Basierend auf dem Zusammenschluss einzelner Grundlagenprojekte im Hep-Net, zusammen mit den Materialbanken des Hep-Net, konnte ein erfolgreicher Antrag für ein HCV-Verbundprojekt beim BMBF gestellt werden. Federführung des Projektes hat Prof. Zeuzem (Frankfurt). Der Zusammenschluss erfolgte im Rahmen einer Ausschreibung des Gesundheitsforschungsprogramms „Forschung für den Menschen“ der Bundesregierung mit dem Titel „Forschungsnetze zu Empfänglichkeit und Resistenz gegenüber Infektionen“. Der unter dem Titel „Host and viral determinants for susceptibility and resistance to hepatitis C virus infection“ eingereichte Projektantrag wurde von externen Gutachtern des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) positiv bewertet. Der Forschungsverbund setzt sich aus den folgenden sieben Arbeitsgruppen an sechs Hochschulkliniken zusammen: der Medizinischen Klinik I am Frankfurter Universitätsklinikum (Prof. S. Zeuzem, Prof. C. Sarrazin) der Charité Universitätsmedizin Berlin (Prof. Dr. T. Berg), dem Universitätsklinikum Bonn (Prof. Dr. U. Spengler), dem Universitätsklinikum Essen (Prof. Dr. M. Roggendorf), dem Universitätsklinikum Freiburg (Prof. Dr. R. Timme), der Medizinischen Hochschule Hannover (PD Dr. H. Wedemeyer, Dr. M. Cornberg), dem Universitätsklinikum Heidelberg (Prof. Dr. R. Bartenschlager), und dem Klinikum der Ludwigs-Maximilians-Universität München (Prof. Dr. H. Diepolder).

BMBF-Kompetenzzentrum:

Kardiovaskuläre Implantate Medimplant

■ **Sprecher: Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Haverich**

■ **Leiter: PD Dr. Mathias Wilhelmi**

Tel.: 0511/532-6592 • E-Mail: wilhelmi.mathias@mh-hannover.de • <http://www.kompetenzzentrum-medimplant.de>

Das Kompetenzzentrum für kardiovaskuläre Implantate „Medimplant“ wurde im Jahre 2001 als einer der Gewinner einer BMBF-Initiative zur Förderung von Kompetenznetzen in der Medizintechnik gegründet. Im Förderungszeitraum (2001-2006) wurden insgesamt 17 Projekte bearbeitet, die sich in Zusammenarbeit mit der Industrie mit der Entwicklung ganz unterschiedlicher Arten und Typen von kardiovaskulären Implantaten befasst haben. Aus dieser Zeit resultieren 49 Publikationen, 13 Patente, 5 marktfähige Produkte und die Ausgründung eines Großtierversuchslabors (Medimplant Tierlabor und Medizintechnik GmbH).

Vor dem Hintergrund der zentralen Bedeutung von Hämo- und Biokompatibilität sowohl im Hinblick auf die Projekte innerhalb des Kompetenzzentrums, als auch der Entwicklung von (kardiovaskulären) Implantaten im Allgemeinen, wurde als weiterer Querschnittsbereich seit 2002 ein Bioverträglichkeitslabor aufgebaut. Neben der Etablierung bereits bekannter zulassungsrelevanter Testungen zur Bewertung der biologischen Sicherheit von Medizinprodukten, wurden auch weitere, z.T. innovative Verfahren, auf diesem Sektor entwickelt.

Nach Abschluss der Förderung des Zentrums durch das BMBF im Jahre 2006 wurden die o.g. Einzelprojekte durch die jeweiligen Arbeitsgruppen bzw. die Industriepartner weitergeführt. Das zunehmende Interesse externer Arbeitsgruppen und der Industrie, Produktprüfungen im Bioverträglichkeitslabor durchführen zu lassen, veranlasste uns, ein Qualitätsmanagementsystem einzuführen, um damit die offizielle Anerkennung als unabhängiges Prüflabor für Medizinprodukte gemäß ISO 17025 zu erhalten. Als ein notwendiger Schritt hierzu wurde das Labor 2008 unter Leitung von Frau Dr. A. Loos organisatorisch vom Kompetenzzentrum abgespalten und wird nun unter dem Namen „BioMedimplant“ als eigenständige Zentrale Betriebseinheit der MHH geführt (www.biomedimplant.de). BioMedimplant finanziert sich durch Auftragsarbeiten für die Industrie und aus Drittmitteln (Excellence Cluster Rebirth, Transregio 37, NanoKoMed). Das Labor versteht sich als Serviceeinheit, die Bioverträglichkeitstestungen nach ISO 10993 (Biologische Evaluation von Medizinprodukten) für Dritte durchführt, an spezielle Gegebenheiten anpasst bzw. neu etabliert. BioMedimplant kooperiert mit dem 2007 gegründeten Verbundinstitut für Implantatimmunologie und Biokompatibilität (CrossBIT).

Vor dem Hintergrund der o.g. notwendigen organisatorischen Trennung des Bioverträglichkeitslabors „BioMedimplant“ ist 2008 auch die strategische Ausrichtung des Kompetenzzentrums „Medimplant“ neu definiert worden. Unter Leitung von Herrn PD Dr. M. Wilhelmi besteht die Kernaufgabe des Zentrums nun darin, durch Beratung und Koordination MHH-interne -, MHH-externe - und

eigene Forschungsprojekte mit wissenschaftlichen und industriellen Partnern zusammenzuführen, Kommunikationsbarrieren abzubauen und somit im Resultat die Entwicklung, Prüfung und Zulassung kardiovaskulärer Implantate zu optimieren. Als Einrichtung der Medizinischen Hochschule Hannover werden darüber hinaus Fortbildungs- und Lehrveranstaltungen angeboten (Abb.-1). [Abbildung1]. Zur Erläuterung der in Abbildung-1 dargestellten Tätigkeitsbereiche seien folgende bisherige Aktivitäten exemplarisch genannt:

MHH-interne Projekte

Im Rahmen der Unterstützung MHH-interner Projekte bzw. Tätigkeiten, wurde in Kooperation mit dem Institut für Technische Chemie der Leibniz Universität Hannover, der Abteilung für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie der MHH, sowie der Industrie (Firma Sartorius, Firma Köttermann und Firma CorLife), ein Antrag zur Einrichtung eines GMP Musterlabors für das Tissue Engineering gestellt und erfolgreich beschieden. Die Finanzierung des Labors erfolgt über den Niedersächsischen Innovations- bzw. Zukunftsfond.

MHH-externe Projekte

Exemplarisch für die Unterstützung bei der Durchführung von bzw. Beteiligung an externen Projekten sei eine klinische Studie zur „Evaluation der Effektivität und des klinischen Outcomes der endovenösen Therapie primärer Stammvarizen mittels 980nm Laser und des VNUS Closure Fast “ genannt, die in Zusammenarbeit mit der Altus Klinik, Munster; Systems durchgeführt wird.

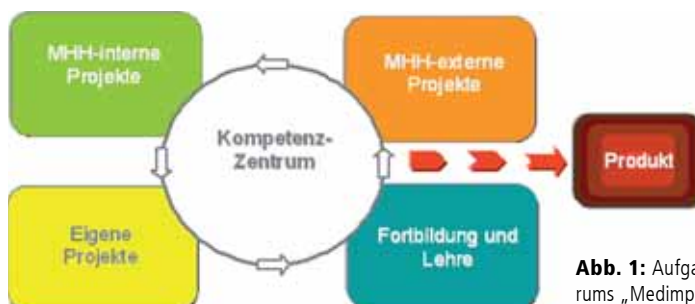


Abb. 1: Aufgabenspektrum des Kompetenzzentrums „Mediimplant“

Durch erfolgreiche Netzwerkaktivitäten konnten bereits verschiedene Kooperationen und Projekte (z.B. NanoKoMed) initiiert werden.

Eigene Projekte

Innerhalb des Kompetenzzentrums werden derzeit vier ganz unterschiedliche eigene Projekte bearbeitet:

- a) die Entwicklung eines bioartifiziellen, autologisierten Hämodialyse-Shunts
 - in Kooperation mit der Firma CorLife GbR, Hannover

- Finanzierung über Landesmittel

b) die Entwicklung eines in vitro Tests zur Evaluation der intrinsischen Thrombogenizität vaskulärer Implantate und Prothesen

- in Kooperation mit der Klinik für Kleine Haustiere der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
- Finanzierung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

c) Entwicklung eines klappentragenden apiko-deszendalen Konduits zur Therapie der Aortenklappenstenose

- in Kooperation mit der Firma CMI GmbH, Dresden
- Finanzierung: Industrie

d) Entwicklung einer bioartifiziellen Gefäßprothese

- Teilprojekt der DFG Initiative SFB TransRegio 37 in Kooperation mit den Universitäten Hannover, Rostock und Aachen, sowie dem Helmholtz Institut Aachen und dem Laserzentrum Hannover
- Finanzierung: DFG

Fortbildung und Lehre

Im vergangenen Jahr wurden zwei studentische Kurse zur „Chirurgischen Naht und Nahttechniken“ ausgerichtet, Vorlesungen über das Thema „Kardiovaskuläre Implantate und Prothesen“ an der Medizinischen Hochschule Hannover und der Leibniz Universität Hannover gehalten und die Themen „Regenerative Medizin in der Herz- und Gefäßchirurgie“ und „Implantologie“ in Seminaren vorgestellt. Aufgrund der großen Resonanz der genannten Veranstaltungen ist eine Fortführung im Jahre 2009 vorgesehen.

Sonstiges

Neben den bereits o.g. Aktivitäten des Kompetenzzentrums „Medi-implant“, verfolgte das Bioverträglichkeitslabor „BioMedi-implant“ 2008 folgende Forschungsprojekte: Transregio 37 Teilprojekt Q2 (Biokompatibilität) Projektleiter: Loos A, Löbler M (Uni Rostock), Glasmacher B (Uni Hannover) Drittmittelgeber: DFG Transregio 37 Teilprojekt B3 (Oberflächenmodifikation und Bioaktivierung von Titan-Mittelohrprothesen) Projektleiter: Westhofen M (Universitätsklinikum Aachen), Chichkov B (LZH) Projektbearbeiter: Ilgner J (Universitätsklinikum Aachen), Möller M (ITMC Aachen), Klee D (ITMC Aachen), Passinger S (LZH), Loos A Drittmittelgeber: DFG Excellence Cluster Rebirth, Service Unit Biokompatibilität Projektleiter: Loos A Drittmittelgeber: DFG Nanofunktionalisierte Polymer-Komposite für bioaktive medizinische Implantate (NanoKoMed) Koordinator: Dipl. Ing. H. Wiegel (BBraun Melsungen AG) Projektleiter: Loos A Drittmittelgeber: BMBF Auftragstestungen Projektleiter: Loos A Drittmittelgeber: Industriepartner (Biotronik GmbH & CO. KG, Erlangen. MeKo Laserstrahl-Materialbearbeitung, Sarstedt/Hannover.)

Service-Einrichtung:

Zellsortierung (Sorter-Lab)

■ **Verantwortlich:** Prof. Dr. Reinhold Förster

■ **Ansprechpartner:** Dr. rer. nat. Matthias Ballmaier

Tel.: 0511/532-6731 und 9588 • E-Mail: sorter-lab@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sorter-lab.html

Die zentrale Einheit Zellsortierung ist ein Servicelabor für alle Forschungsgruppen an der Medizinischen Hochschule Hannover. Zu den Aufgaben zählen

- die durchflusszytometrische Sortierungen von Eukaryonten- und Prokaryontenzellen bis zur Risikogruppe 2 bzw. gentechnisch veränderte Organismen der Sicherheitsstufe S2.
- Unterstützung bei der Planung und Durchführung durchflusszytometrischer Experimente

Das Sorterlabor verfügt über zwei Hochgeschwindigkeitszellsorter (FACSAria, Becton-Dickinson und MoFlo, Dako). Beide Sorter sind mit mehreren Lasern ausgestattet (FACSAria: Feststofflaser mit 488 nm, 633 nm, 407 nm; MoFlo: Argon- und Krypton-Ionenlaser für Wellenlängen 488 nm, 515 nm, 568 nm, 647 nm, UV), die vielfältigste Kombinationen von Fluorochromen für die Markierung von Zellen ermöglichen. Es besteht die Option der gleichzeitigen Sortierung von bis zu 4 verschiedenen Zellpopulationen sowie die Möglichkeit der Sortierung auf Zellkulturplatten (z.B. Klonierungen) oder auf Objektträger.

Im Jahr 2008 wurden über 1800 Zellsortierungen für über 50 verschiedene Arbeitsgruppen der MHH durchgeführt (insg. über 3300 Sortierstunden). Die Sortierungen wurden im Rahmen unterschiedlichster Fragestellungen durchgeführt, wie z.B.:

- Sortierung seltener Stammzellpopulationen mit komplexen Markerkombinationen
- Sortierung von Lymphozytensubpopulationen für funktionelle Untersuchungen o. mRNA Analysen
- Sortierung von Zellen mit fluoreszierenden Proteinen (GFP, YFP, dsRed u. a.)
- Sortierung von Zellen nach funktionellen Eigenschaften (z.B. „Side Population Cells“)

u. v. m.

Ausgewählte Veröffentlichungen in 2008 unter Beteiligung der zentralen Einrichtung Zellsortierung:

Berberich S, Dahne S, Schippers A, Peters T, Muller W, Kremmer E, Forster R, Pabst O (2008). Differential molecular and anatomical basis for B cell migration into the peritoneal cavity and omental milky spots. *J Immunol* 180, 2196-2203

Boztug K, Germeshausen M, Avedillo Díez I, Gulacsy V, Diestelhorst J, Ballmaier M, Welte K, Maródi L, Chernyshova L, Klein C (2008) Multiple independent second-site mutations in two siblings with somatic mosaicism for Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Genet* 74:68-74

Boztug K, Appaswamy G, Ashikov A, Schäffer AA, Salzer U, Diestelhorst J, Germeshausen M, Brandes G,

Lee-Gossler J, Noyan F, Gatzke AK, Minkov M, Greil J, Kratz C, Petropoulou T, Pellier I, Bellanné-Chantelot C, Rezaei M, Mönckemöller K, Irani-Hakimeh N, Bakker H, Christgen M, Bruchhardt H, Ballmaier M, Krech T, Länger F, Kreipe H, Lehmann U (2008) KAI1/CD82 is a novel target of estrogen receptor-mediated gene repression and downregulated in primary human breast cancer. *Int J Cancer* 123:2239-2246

del Rio ML, Rodriguez-Barbosa JJ, Bolter J, Ballmaier M, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Jung S, Forster R (2008) CX3CR1+ c-kit+ bone marrow cells give rise to CD103+ and CD103- dendritic cells with distinct functional properties. *J Immunol* 181:6178-6188

Ghosh A, Wolenski M, Klein C, Welte K, Blazar BR, Sauer MG (2008) Cytotoxic T cells reactive to an immunodominant leukemia-associated antigen can be specifically primed and expanded by combining a specific priming step with nonspecific large-scale expansion. *J Immunother* 31:121-131

Haile LA, von Wasielewski R, Gamrekelashvili J, Krüger C, Bachmann O, Westendorf AM, Buer J, Liblau R, Manns MP, Korangy F, Greten TF (2008) Myeloid-derived suppressor cells in inflammatory bowel disease: a new immunoregulatory pathway. *Gastroenterology* 135:871-881

Hammerschmidt SI, Ahrendt M, Bode U, Wahl B, Kremmer E, Forster R, Pabst O (2008) Stromal mesenteric lymph node cells are essential for the generation of gut-homing T cells in vivo. *J Exp Med* 205:2483-2490

Hartwig C, Constabel H, Neumann D, Gerd Hoymann H, Tschernig T, Behrens GM (2008) Impact of boosting for the strength of asthma parameters and dendritic cell numbers in a C57BL/6 model of allergic airway inflammation. *Exp Toxicol Pathol* 60:425-34

Hegazy AN, Klein C (2008) Ex vivo priming of CD4 T cells converts immunological tolerance into effective antitumor immunity in a murine model of acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 22:2070-9

Hoechst B, Ormandy LA, Ballmaier M, Lehner F, Krüger C, Manns MP, Greten TF, Korangy F (2008) A new population of myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients induces CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T cells. *Gastroenterology* 135:234-243

Koehler NK, Roebbert M, Dehghani K, Ballmaier M, Claus P, von Hoersten S, Shing M, Odin P, Strehlau J, Heidenreich F (2008) Up-regulation of platelet-derived growth factor by peripheral-blood leukocytes during experimental allergic encephalomyelitis. *J Neurosci Res* 86:392-402

Naujok O, Francini F, Jörns A, Lenzen S. (2008) An efficient experimental strategy for mouse embryonic stem cell differentiation and separation of a cytokeratin-19-positive population of insulin-producing cells. *Cell Prolif* 41:607-624

Rathinam C, Lassmann H, Mengel M, Klein C (2008) Transcription factor Gfi1 restricts B cell-mediated autoimmunity. *J Immunol* 181:6222-6229

Sensken SC, Stäubert C, Keul P, Levkau B, Schöneberg T, Gräler MH (2008) Selective activation of G alpha i mediated signalling of S1P3 by FTY720-phosphate. *Cell Signal* 20:1125-1133

Sharma AD, Cantz T, Vogel A, Schambach A, Haridass D, Iken M, Bleidissel M, Manns MP, Schöler HR, Ott M (2008) Murine embryonic stem cell-derived hepatic progenitor cells engraft in recipient livers with limited capacity of liver tissue formation. *Cell Transplant* 17:313-323

Wilk E, Kalippke K, Buyny S, Schmidt RE, Jacobs R (2008) New aspects of NK cell subset identification and inference of NK cells' regulatory capacity by assessing functional and genomic profiles. *Immunobiology* 213:271-283.

Service-Einrichtung:

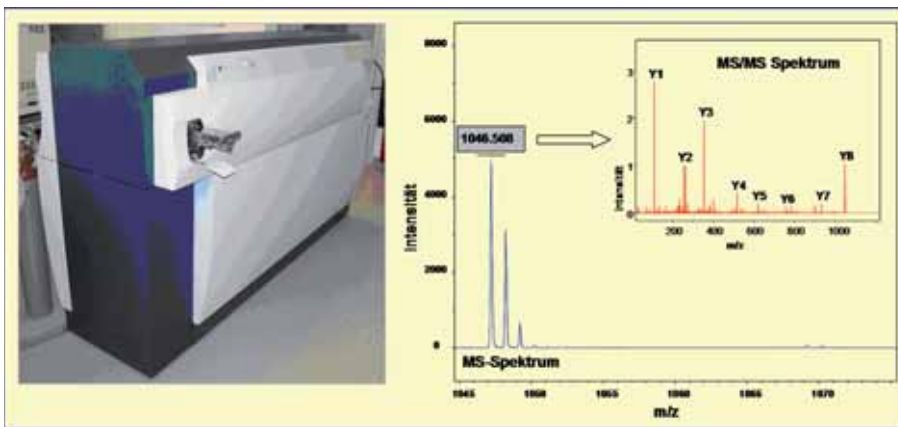
Massenspektrometrische Proteinanalytik Proteinanalytik und Proteomics

■ **Verantwortlich: Prof. Dr. Ingo Just**

■ **Sprecher: PD Dr. Andreas Pich**

Tel.: 0511/532-2808 • E-Mail: pich.andreas@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover.de/3197.html>

Massenspektrometrische Proteinanalytik - Proteomics Die Core Facility massenspektrometrische (MS-) Proteinanalytik ist ein Service-Labor für alle Arbeitsgruppen der MHH. Für MS Analysen werden zwei moderne Massenspektrometer eingesetzt, die MS und MS/MS-Messungen ermöglichen. Leistungsfähige HPLC- und Kapillar-elektrophorese-Systeme werden zur Probenvorbereitung verwendet. Mit dieser Ausstattung können die folgenden Analysen für andere Arbeitsgruppen der MHH angeboten werden: - Proteinanalyse basierend auf tryptischem Verdau und MS/MS-Analyse Identifizierung von unbekannt Proteinen Nachweis posttranslationaler Modifikationen und Mutationen in Proteinen Qualitätskontrolle überexprimierter Proteine - Proteomics Proteomanalysen (> 3000 Proteine einer Zelllinie sind darstellbar) Quantitative Proteomics (ICPL-, iTRAQ-Methodik) - Profiling Analysen Darstellung und Vergleich von Proteinprofilen zur Biomarker-Identifizierung - Analyse von Glykanen



und Glykolipiden - Analyse und Quantifizierung niedermolekularer Substanzen Im Jahr 2008 wurden ungefähr 750 Proteine für andere Arbeitsgruppen massenspektrometrisch untersucht wobei die Identifizierung von Proteinen am häufigsten durchgeführt wurde. Posttranslationale Modifikationen, wie Phosphorylierungen und Glykosylierungen wurden in einer Reihe von Proteinen nachgewiesen. Publikationen 2008 Muetzelburg MV, Hofmann F, Just I, Pich A (2008) Isobaric tags for relative and absolute quantitation coupled with 2D-LC-MALDI-MS/MS techniques enable the identification of

biomarkers of C3 exoenzyme treated human neuroblastoma cell lines., *J Chromatogr B Analyt Technol Bio-med Life Sci.* 2008 Dec 9. [Epub ahead of print] Neumann D, Kollwe C, Pich A, Cao P, Resch K, and Martin MU (2008) Threonine 66 in the death domain of IRAK-1 is critical for Interaction with other Signaling Molecules but is not a Target Site for phosphorylation, *J. Leukocyte Biol.*, 84, 807-813 Klisch K, Jeanrond E, Pang PC, Pich A, Schuler G, Dantzer V, Kowalewski MP, Dell A (2008) A tetraantennary glycan with bisecting N-Acetylglucosamine and the Sda antigen is the predominant N-glycan on bovine Pregnancy-associated glycoproteins, *Glycobiology* 18, 42-52 Stolz A, Haines N, Pich A, Irvine KD, Hokke, CH, Deelder AM, Gerardy-Schahn R, Wuhrer M, Bakker H (2008) Distinct contributions of b4GalNAcTA and b4GalNAcTB to Drosophila glycosphingolipid biosynthesis. *Glycoconj J* 25, 167-75

Service-Einrichtung:

Konfokale Lasermikroskopie

■ **Verantwortlich:** Prof. Dr. Dietmar Manstein

■ **Ansprechpartner:** Dr. Rudolf Bauernfeind

Tel.: 0511 532-3914 · E-Mail: konfokal@mh-hannover.de · <http://www.mh-hannover.de/lasermicroscopy.html>

Forschungsprofil

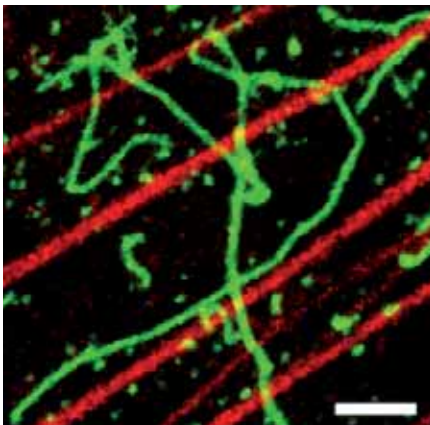
Die Serviceeinrichtung für konfokale Mikroskopie der MHH stellt Ausrüstung und Dienstleistungen für konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie und Multiphotonenmikroskopie zur Verfügung. Die Mikroskope decken einen breiten Anwendungsbereich ab, von der konventionellen konfokalen Mikroskopie über Fluoreszenzkorrelationsspektroskopie (FCS) und FLIM (Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy) bis zur 4Pi-Mikroskopie. Die Mikroskope sind mit Inkubationseinrichtungen ausgestattet für die Beobachtung lebender Zellen, Gewebe oder Organismen. In diesem Jahr ist ein sechstes Mikroskop dazugekommen. Das Olympus FluoView 1000 eignet sich besonders für Langzeitexperimente (Stunden bis mehrere Tage) mit lebenden Zellen. Ein zweiter Scankopf erlaubt die Aktivierung oder Inaktivierung von Fluoreszenzfarbstoffen ohne Zeitverlust. Zur Vorbereitung der Experimente steht ein Zellkulturlabor mit Sicherheitswerkbänken zur Verfügung. In der gesamten Einrichtung sind S2-Experimente möglich. Computer für die Datenauswertung sind vorhanden. 90 Forscher der MHH und anderer Institutionen haben die Serviceeinrichtung im Jahr 2008 genutzt. Ausgewählte Veröffentlichungen in 2008 unter Beteiligung der zentralen Einrichtung: Bachmann O, Franke K, Yu H, Riederer B, Li HC, Soleimani M, Manns MP, Seidler U. cAMP-dependent and cholinergic regulation of the electrogenic intestinal/pancreatic Na⁺/HCO₃⁻ cotransporter pNBC1 in human embryonic kidney (HEK293) cells. *BMC Cell Biol.* 9:70. Berberich S, Dähne S, Schippers A, Peters T, Müller W, Kremmer E, Förster R, Pabst O. Differential molecular and anatomical basis for B cell migration into the peritoneal cavity and omental milky spots. *J Immunol.* 180:2196-203. Borst EM, Wagner K, Binz A, Sodeik B, Messerle M. The essential gene UL52 of human cytomegalovirus is required for cleavage-packaging of the viral genome. *J Virol.* 82:2065-78. Breitsprecher D, Kiesewetter AK, Linkner J, Urbanke C, Resch GP, Small JV, Faix J. Clustering of VASP actively drives processive, WH2 domain-mediated actin filament elongation. *EMBO J.* 27:2943-54. Garcia-Olivares J, Alekov A, Boroumand MR, Begemann B, Hidalgo P, Fahlke C. Gating of human ClC-2 chloride channels and regulation by carboxy-terminal domains. *J Physiol.* 2008 Nov 15;586(Pt 22):5325-36. Kaufhold MA, Krabbenhöft A, Song P, Engelhardt R, Riederer B, Fähmann M, Klöcker N, Beil W, Manns M, Hagen SJ, Seidler U. Localization, trafficking, and significance for acid secretion of parietal cell Kir4.1 and KCNQ1 K⁺ channels. *Gastroenterology.* 134:1058-69 Nagel CH, Döhner K, Fathollahy M, Strive T, Borst EM, Messerle M, Sodeik B. Nuclear egress and envelopment of Herpes Simplex Virus capsids analyzed with dual-color fluorescence HSV1(17+). *J Virol.* 82:3109-24. Seidler

U, Rottinghaus I, Hillesheim J, Chen M, Riederer B, Krabbenhöft A, Engelhardt R, Wiemann M, Wang Z, Barone S, Manns MP, Soleimani M. Sodium and chloride absorptive defects in the small intestine in Slc26a6 null mice. *Pflugers Arch.* 455:757-66. Taft MH, Hartmann FK, Rump A, Keller H, Chizhov I, Manstein DJ, Tsiavalariis G. Dictyostelium myosin-5b is a conditional processive motor. *J Biol Chem.* 283:26902-10. Tkachuk N, Kiyon J, Tkachuk S, Kiyon R, Shushakova N, Haller H, Dumler I. Urokinase induces survival or pro-apoptotic signals in human mesangial cells depending on the apoptotic stimulus. *Biochem J.* 415:265-73. Winkler ME, Mauritz C, Groos S, Kispert A, Menke S, Hoffmann A, Gruh I, Schwanke K, Haverich A, Martin U. Serum-Free Differentiation of Murine Embryonic Stem Cells into Alveolar Type II Epithelial Cells. *Cloning Stem Cells.* 10:49-64.

Forschungsprojekte

Darstellung der Dynamik und Organisation subzellulärer Strukturen mit Hilfe der 4Pi-Laser-Scanning-Mikroskopie

Ziel unsere Arbeiten ist ein besseres Verständnis der Grundprinzipien der Zellbewegung. Hierbei stehen Untersuchungen von Motorproteinen und Zytoskelettproteinen im Mittelpunkt unseres Interesses.



Die Verwendung des Modellorganismus *Dictyostelium discoideum* erlaubt es uns Myosine, Dynamine und verschiedene aktinbindende Proteine in ausreichenden Mengen für detaillierte strukturelle und kinetische Untersuchungen darzustellen. Die zelluläre Lokalisation der Proteine und ihrer Bindungspartner kann mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie bestimmt werden. *Dictyostelium* Zellen zeigen alle für höhere eukaryontischen Zellen typischen Bewegungsformen und die Expression bestimmter Gene kann leicht mit Hilfe molekularbiologischer Methoden beeinflusst werden. Weiterführende Arbeiten mit lebenden Zellen, zur Aufklärung des dynamischen Verhaltens der Proteine nach Stimulation oder in Abhängigkeit vom Zellzyklus, werden zurzeit mit Hilfe eines 4Pi-Mikroskopsystem durchgeführt. Weitere Projekte befassen sich mit der Aufklärung von intrazellulären Translokationsprozessen der Glucokinase in beta-Zellen des Pankreas und Hepatozyten, dem Trafficking von subzellulären Vesikeln


SERVICE-EINRICHTUNGEN

zur Plasmamembran von Darmzellen, Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) abhängigen Signaltransduktionsprozessen, chemokinabhängigen Prozessen an Immunologischen Synapsen zwischen dendritischen Zellen und naiven T-Zellen, der Funktion und Dynamik von Verbindungen zwischen Zytoskelett und Zellkern und verschiedenen bakteriellen Invasionsmechanismen.

■ Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.) ; Kooperationspartner: Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Molek.- und Zellphysiologie, Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie; Gaestel, Matthias (Prof. Dr.), Physiol. Chemie; Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.), Klin. Biochemie ; Förderung: DFG

Abstracts

2008 wurden 15 Abstracts publiziert.



Medizinische Hochschule Hannover Forschungsbericht 2008