Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie

- **Direktor: Prof. Dr. Reinhard Pabst** (bis 31.08.2009)
- **Direktor: Prof. Dr. Matthias Ochs** (ab 01.09.2009)

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

Forschungsprofil

Die Hauptziele der seit langem bestehenden 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. Die Forschungsprojekte sind interdisziplinär angelegt und überwiegend durch externe, begutachtete Mittel gefördert. Ein zusätzlicher Schwerpunkt ist die Forschung zur Lehre und Qualifikation des wissenschaftlichen Nachwuchses.

Aufbauend auf der bestehenden Forschungstradition soll zukünftig die funktionelle Strukturanalyse der Lunge unter physiologischen und pathologischen Bedingungen im Vordergrund stehen. Einen Schwerpunkt bilden experimentell-morphologische Untersuchungen zum pulmonalen Surfactantsystem (Typ-II-Alveolarepithelzellen als Surfactantproduzent und Progenitorzelle des Alveolarepithels) bei klinisch relevanten Tiermodellen. Ein besonderer Schwerpunkt besteht hierbei in der Entwicklung und Anwendung fortgeschrittener elektronenmikroskopischer und quantitativ-mikroskopischer (stereologischer) Methoden zur Analyse der Lunge und des Surfactantsystems.

Forschungsprojekte

Der Einfluss Lymphknoten-spezifischer Stromazellen auf das Mikroenvironment und die Immunantwort in mesenterialen Lymphknoten

Antigene werden nach Durchdringen der natürlichen Barrierefunktion des Darms in löslicher Form oder von Antigen-präsentierenden Zellen (APC), wie den Dendritischen Zellen (DC), aufgenommen und über die afferente Lymphe in mesenteriale Lymphknoten (mLN) transportiert. Hier erfolgt die Antigenpräsentation durch die APC. T-Lymphozyten treten sowohl vom Blut über spezialisiertes Endothel, den hochendothelialen Venulen (HEV), als auch nach Migration durch die Darmwand über die afferente Lymphe in den mLN ein. Eine Immunantwort findet im mLN dann statt, wenn ein Antigen-spezifischer T-Lymphozyt auf das präsentierte Antigen trifft. Die APC induzieren dort ko-stimulatorische und stimulatorische Signale, die zu einer Aktivierung und klonalen Expansion von T-Lymphozyten führen, so dass die erworbene Immunantwort somit induziert wird. Der mLN mit seinen Komponenten ist daher neben den Peyer´schen Platten ein wichtiges lymphatisches Organ für die Induktion von Immunantworten im Darm. Neben den ständig migrierenden Immunzellen, den DC, T-und B-Lymphozyten, werden auch in allen sekundär lymphatischen Organen Stromazellen gefunden. Diese sesshaften nicht-hämatopoetischen Zellen bilden das Grundgerüst eines Lymphknotens, indem sie selbst ein Netzwerk bilden, aber auch verschiedene Matrix-bildene Moleküle (Kollagene, Fibronektine) synthetisieren. Erst jetzt erkennt man, dass diese Stromazellen eine wichtige Bedeutung für immunologische Funktionen des Lymphknotens (LN) haben könnten.

In vivo Transplantationsmodell

Um den Einfluss der Stromazellen auf die immunologische Funktion des mLN zu untersuchen, wurde von uns folgendes in vivo Modell entwickelt: Die mLN der Maus oder Ratte wurden vollständig entfernt und Lymphknotenfragmente von mLN (mLNtx) und peripheren Lymphknoten (pLNtx) in das eröffnete Mesenterium gesetzt. Zu verschiedenen Zeitpunkten nach Transplantation (2, 4, 6, 8, 10 und 23 Wochen) wurden diese hinsichtlich des Wiederanschlusses an das Lymph- und Blutgefäßsystem, ihrer Kompartimentstruktur, der Zusammensetzung der Zellpopulationen, der Zytokine und Chemokine untersucht. Es konnte nachgewiesen werden, dass der Lymphanschluss vom Darm als drainierendem

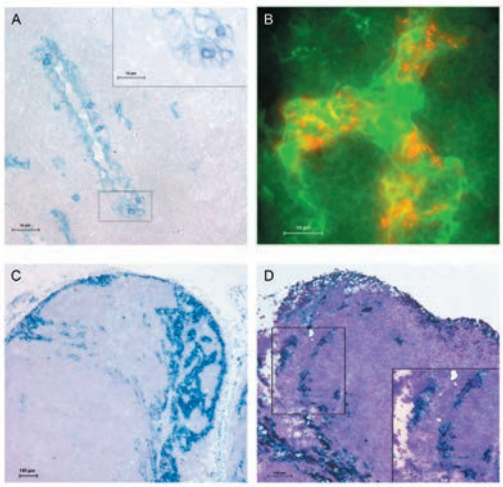


Abb. 1: Wiederanschluss der Lymphknotentransplantate an das Blutgefäßsystem und die afferenten Lymphgefäße. A. Intravenös injizierte Lymphozyten (dunkelblau) sind in den hochendothelialen Venulen (HEV, hellblau) lokalisiert. Das zeigt, dass Lymphozyten über das Blutgefäßsystem wieder in das Regenerat einwandern können. B. HEV konnten als Spenderstrukturen identifiziert werden (GFP+, grün). Sie bleiben somit als Struktur im Regenerat erhalten. C. Berliner Blau wurde in die Subserosa des Darms appliziert. Diese Substanz wird über die afferente Lymphe in die drainierenden Lymphknoten transportiert. Zu sehen ist ein regenerierter Lymphknoten, der im Marginalsinus Berliner Blau zeigt. Damit konnte bewiesen werden, dass das afferente Lymphsystem wieder an das Regenerat angeschlossen ist. D. Lymphatische Endothelzellen (LYVE-1+, blau) konnten in den regenerierten Lymphknotentransplantaten lokalisiert werden.

Gebiet 2 Wochen nach Transplantation bereits wiederhergestellt ist. Auch Lymphozyten können 2 Wochen nach Transplantation schon wieder über die HEV in das LN-Transplantat einwandern. Während die Kompartimentstruktur und die Zusammensetzung von unterschiedlichen Immunzellen im Transplantat nach 2 Wochen noch nicht wieder vollständig hergestellt sind, wurde 8 Wochen nach Transplantation eine vollständige Regeneration beobachtet.

Stromazellen bleiben während der Regeneration der Lymphknoten bestehen.

Ein bedeutender und neuer Befund konnte durch Transplantation GFP+ Lymphknotenfragmente gezeigt werden: Im Gegensatz zu den sich ständig austauschenden Immunzellen bleiben die Stromazellen, HEV und die lymphatischen Endothelialzellen der transplantierten Lymphknotenfragmente während der Regeneration bestehen.

Durch diesen Befund stellt das etablierte in vivo Modell eine gute Methode dar, die unterschiedlichen Lymphknoten-spezifischen Eigenschaften der Stromazellen zu untersuchen.

Stromazellen bewahren die Lymphknoten-spezifische Expression von MAdCAM-1 und RALDH-2 während der Regeneration.

MAdCAM-1 ist ein Adhäsionsmolekül, welches auf HEV im mLN exprimiert wird und nicht im pLN. Diese ontogenetisch unterschiedliche angelegte Expression bestand auch nach Regeneration weiter. In zahlreichen Publikationen war gezeigt worden, dass Retinolsäure die Expression von CCR9 und ♎4♌7-Integrine auf Lymphozyten beeinflusst. Bisher wurde allgemein angenommen, dass DC durch das Enzym Retinaldehydrogenase-2 (RALDH-2) die Retinolsäure produzieren. Durch die Verwendung unseres Transplantationsmodells konnte nachgewiesen werden, dass die Lymphknoten-spezifische RALDH-2 Expression auch von den Stromazellen exprimiert wird und während der Regeneration bestehen bleibt. Durch den Erhalt der Stromazellen werden also die Lymphknoten-spezifischen Eigenschaften in den transplantierten mLN oder pLN bewahrt.

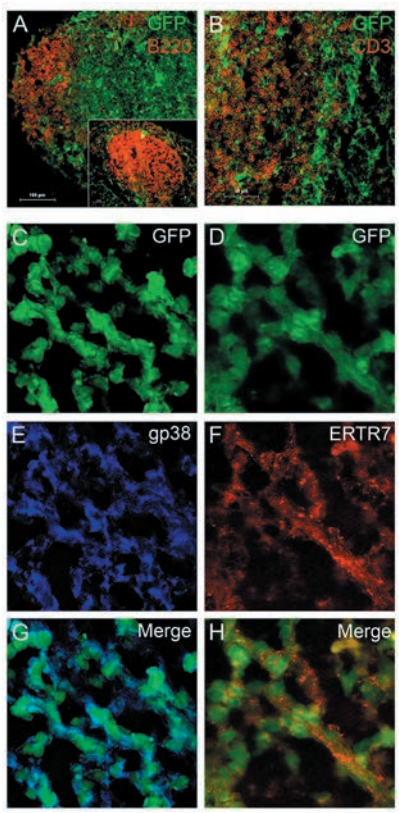


Abb. 2: A.-B. GFP+ Lymphknotenfragmente wurden in das Mesenterium einer Wildtypmaus transplantiert. Nach Regeneration dieser Lymphknoten konnte gezeigt werden, dass T- und B-Lymphozyten (rot) GFP- und somit vom Empfänger in die Regenerate eingewandert sind. C.-H. Die meisten GFP+ Strukturen (grün) sind fibroblastische Retikulumzellen (FRC), die mit den Antikörpern gegen Podoplanin (gp38+, blau) und ERTR-7+ (unbekanntes Antigen, rot) identifiziert werden. Eine Überlagerung des GFP+ und gp38+/ERTR-7+ Signals zeigt, dass die meisten Stromazellen vom Spender (GFP+) stammen und somit während der Regeneration bestehen bleiben.

Zurzeit wird die Frage beantwortet, welche anderen Lymphknoten-spezifischen Eigenschaften zwischen Stromazellen des mLN und pLN bestehen und welchen Einfluss diese auf die immunologische Funktion des Lymphknotens hat. Dazu wird momentan ein Protokoll erstellt, welches die einzelnen Subpopulationen von Stromazellen direkt ex vivo isoliert. Speziell die FRC sollen dann charakterisiert werden und auf ihre immunologische Kompetenz überprüft werden.

Projektleitung: Bode, Ulrike (Dr. rer. nat.); (bis 06/09), Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.); Kooperation: Förster, Reinhold (Prof. Dr.) Immunologie; Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.), Immunologie; Hühn, Jochen (Prof. Dr.) Twincore; Bleich, Andre´ (PhD. Dip. ECLAM), Zentrales Tierlabor; Grothe, Karsten (Dr. rer. nat.), Kardiologie; Förderung: DFG (SFB 621 A10)

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)

Einfluss von CD26 auf T-Zell-abhängige allergische Prozesse

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

ErbB receptors in fetal lung development

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

Stimulation der Lymphgefäßregeneration durch autologe Lymphknotentransplantation als Modell der Therapie von Lymphödemen

Projektleitung: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.); (bis 08/09), Hadamitzky, Catarina (Dr. med.); Kooperation: (ab 09/09) Hadamitzky, Catarina (Dr. med), PHW-Chirurgie; Blum, Katrin (Dr. med.), Neuroradiologie; Bruns, Frank (Dr. med.) Strahlentherapie; Gratz, Klaus Friedrich (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin; Radtke, Christine (Dr. med.) PHW-Chirurgie; Förderung: Jürgen-Manchot-Stiftung, REBIRTH, DFG

Großtierexperimentelle Untersuchungen zur Verwendbarkeit herztoter Organspender sowie endobronchialer Spendervorbehandlung mit Surfactant in der experimentellen Lungen-transplantation

Projektleitung: Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Quantitative morphology of the pulmonary surfactant system: the phenotype of SP-D gene manipulated mice

Projektleitung: Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: Schweizerischer Nationalfonds

In vivo und in vitro Untersuchungen zur Rolle von p75NTR-exprimierender kaniner Aldynoglia bei der Staupevirusinfektion des Hundes

Projektleitung: Baumgärtner, Wolfgang (Prof. Dr.), Tierärztliche Hochschule Hannover; Wewetzer, Konstantin (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Traumatische Rückenmarksläsionen und regenerationsfördernde Gliazellen beim Hund

Projektleitung: Baumgärtner, Wolfgang (Prof. Dr.), Tierärztliche Hochschule Hannover; Wewetzer, Konstantin (Prof. Dr.); Beineke, Andreas (Prof. Dr.), Tierärztliche Hochschule Hannover, Kooperation: Radtke, Christiane (Dr. med.), PHW-Chirurgie; Kocsis; Jeffery (Prof. Dr.), Yale University, USA; Förderung: DFG (Forschergruppe 1103, Teilprojekt 03)

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 von NK Zellen

Projektleitung: Nave, Heike (Prof. Dr. med.); Wrann, Christiane (Dr. med. vet.); Kooperation: 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

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.), Tierärztliche Hochschule Hannover; Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.); Rothkötter, Hermann-Josef (Prof. Dr. med.), Universität Magdeburg; Förderung: BMBF, FUGATO-IRAS (Projekt 4)

Einfluss einer CD26 Defizienz auf die durch LPS ausgelöste Entzündungsreaktion und Expression der Surfactantproteine in adulten Ratten sowie in der postnatalen Entwicklung

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

Klinische Anatomie der epifasziellen Lymphdrainageverhältnisse beim Lymphödemmodell Pferd

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

Nachweis von Lymphgefäßhypoplasien beim primären equinen Lymphödemmodell

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

Erprobung angewandt-anatomischer Unterrichtskonzepte im Rahmen des Modellstudienganges

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

Originalpublikationen

Bartels H, Schmiedl A, Rosenbruch J, Potter IC. Exposure of the gill epithelial cells of larval lampreys to an ion-deficient environment: a stereological study. J Electron Microsc (Tokyo) 2009;58(4):253-260

Baumgärtner W, Löscher W, Wewetzer K. Neurodegeneration und -regeneration bei ZNS-Erkrankungen des Hundes. Neuroforum 2009;(3)96-98

Benga L, Hoeltig D, Rehm T, Rothkoetter HJ, Pabst R, Valentin-Weigand P, FUGATO-consortium IRAS. Expression levels of immune markers in Actinobacillus pleuropneumoniae infected pigs and their relation to breed and clinical symptoms. BMC Vet Res 2009;5:13

Blum KS, Hadamitzky C, Gratz KF, Pabst R. Effects of autotransplanted lymph node fragments on the lymphatic system in the pig model. Breast Cancer Res Treat 2010;120(1):59-66

Bock P, Rohn K, Beineke A, Baumgartner W, Wewetzer K. Site-specific population dynamics and variable olfactory marker protein expression in the postnatal canine olfactory epithelium. J Anat 2009;215(5):522-535

Buchenauer T, Behrendt P, Bode FJ, Horn R, Brabant G, Stephan M, Nave H. Diet-induced obesity alters behavior as well as serum levels of corticosterone in F344 rats. Physiol Behav 2009;98(5):563-569

Christgen M, Bruchhardt H, Hadamitzky C, Rudolph C, Steinemann D, Gadzicki D, Hasemeier B, Römermann D, Focken T, Krech T, Ballmaier M, Schlegelberger B, Kreipe H, Lehmann U. Comprehensive genetic and functional characterization of IPH-926: a novel CDH1-null tumour cell line from human lobular breast cancer. J Pathol 2009;217(5):620-632

Constabel H, Stankov MV, Hartwig C, Tschernig T, Behrens GM. Impaired Lung Dendritic Cell Migration and T Cell Stimulation Induced by Immunostimulatory Oligonucleotides Contribute to Reduced Allergic Airway Inflammation. J Immunol 2009;DOI: 10.4049/jimmunol.0804223

Erpenbeck VJ, Fischer I, Wiese K, Schaumann F, Schmiedl A, Nassenstein C, Krug N, Hohlfeld JM. Therapeutic surfactants modulate the viability of eosinophils and induce inflammatory mediator release. Int Arch Allergy Immunol 2009;149(4):333-342

Frerker N, Raber K, Bode F, Skripuletz T, Nave H, Klemann C, Pabst R, Stephan M, Schade J, Brabant G, Wedekind D, Jacobs R, Jorns A, Forssmann U, Straub RH, Johannes S, Hoffmann T, Wagner L, Demuth HU, von Hörsten S. Phe-

notyping of congenic dipeptidyl peptidase 4 (DP4) deficient Dark Agouti (DA) rats suggests involvement of DP4 in neuro-, endocrine, and immune functions. Clin Chem Lab Med 2009;47(3):275-287

Haase F, Siewert C, von Rautenfeld DB, Fischbach JU, Seifert H. Vergleich verschiedener Methoden zur Volumenmessung am Pferdebein. Berl Muench Tieraerztl Wochenschr 2009;122(3-4):126-131

Haasper C, Colditz M, Budde S, Hesse E, Tschernig T, Frink M, Krettek C, Hurschler C, Jagodzinski M. Perfusion and cyclic compression of mesenchymal cell-loaded and clinically applicable osteochondral grafts. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2009;17(11):1384-1392

Hadamitzky C, Blum KS, Pabst R. Regeneration of Autotransplanted Avascular Lymph Nodes in the Rat Is Improved by Platelet-Rich Plasma. J Vasc Res 2009;46(5):389-396

Hahn A, Thiessen N, Pabst R, Buettner M, Bode U. Mesenteric lymph nodes are not required for an intestinal immunoglobulin A response to oral cholera toxin. Immunology 2009;DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03197.x

Jörgens G, Bange FC, Mühlradt PF, Pabst R, Maus UA, Tschernig T. Synthetic lipopeptide MALP-2 inhibits intracellular growth of Mycobacterium bovis BCG in alveolar macrophages-preliminary data. Inflammation 2009;32(4):247-251

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

Kerber-Momot T, Leemhuis D, Lührmann A, Munder A, Tümmler B, Pabst R, Tschernig T. Beneficial Effects of TLR-2/6 Ligation in Pulmonary Bacterial Infection and Immunization with Pseudomonas aeruginosa. Inflammation 2010;33(1):58-64

Lautenbach A, Budde A, Wrann CD, Teichmann B, Vieten G, Karl T, Nave H. Obesity and the associated mediators leptin, estrogen and IGF-I enhance the cell proliferation and early tumorigenesis of breast cancer cells. Nutr Cancer 2009;61(4):484-491

Lautenbach A, Wrann CD, Jacobs R, Muller G, Brabant G, Nave H. Altered Phenotype of NK Cells From Obese Rats Can Be Normalized by Transfer Into Lean Animals. Obesity (Silver Spring) 2009;17(10):1848-1855

Leonhardt J, Kuebler JF, Turowski C, Tschernig T, Geffers R, Petersen C. Susceptibility to experimental biliary atresia linked to different hepatic gene expression profiles in two mouse strains. Hepatol Res 2009;DOI: 10.1111/j.1872-034X.2009.00577.x

Macke C, Prenzler NK, Horn R, Brabant G, Nave H. Ghrelin treatment increases receptor-bound leptin in healthy and endotoxemic obese Lewis rats. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009;117(9):473-479

Meller R, Schiborra F, Brandes G, Knobloch K, Tschernig T, Hankemeier S, Haasper C, Schmiedl A, Jagodzinski M, Krettek C, Willbold E. Postnatal maturation of tendon, cruciate ligament, meniscus and articular cartilage: a histological study in sheep. Ann Anat 2009;191(6):575-585

Pabst R. Anatomy curriculum for medical students: what can be learned for future curricula from evaluations and questionnaires completed by students, anatomists and clinicians in different countries? Ann Anat 2009;191(6):541-546

Reines I, Kietzmann M, Mischke R, Tschernig T, Luth A, Kleuser B, Baumer W. Topical application of sphingosine-1-phosphate and FTY720 attenuate allergic contact dermatitis reaction through inhibition of dendritic cell migration. J Invest Dermatol 2009;129(8):1954-1962

Schacht V, Luedemann W, Abels C, Berens von Rautenfeld D. Anatomy of the subcutaneous lymph vascular network of the human leg in relation to the great saphenous vein. Anat Rec (Hoboken) 2009;292(1):87-93

Schade J, Schmiedl A, Kehlen A, Veres TZ, Stephan M, Pabst R, von Horsten S. Airway-specific recruitment of T cells is reduced in a CD26-deficient F344 rat substrain. Clin Exp Immunol 2009;158(1):133-142

Schade J, Schmiedl A, Stephan M, Pabst R, von Hörsten S. Transferred T cells preferentially adhere in the BALT of CD26-deficient recipient lungs during asthma. Immunobiology 2010;215(4):321-331

Schefzyk M, Bruder M, Schmiedl A, Stephan M, Kapp A, Wedi B, Raap U. Eosinophil granulocytes: functional differences of a new isolation kit compared to the isolation with anti-CD16-conjugated MicroBeads. Exp Dermatol 2009;18(7):653-655

Schleh C, Muhlfeld C, Pulskamp K, Schmiedl A, Nassimi M, Lauenstein HD, Braun A, Krug N, Erpenbeck VJ, Hohlfeld JM. The effect of titanium dioxide nanoparticles on pulmonary surfactant function and ultrastructure. Respir Res 2009;10:90

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

Shiang C, Mauad T, Senhorini A, de Araujo BB, Ferreira DS, da Silva LF, Dolhnikoff M, Tsokos M, Rabe KF, Pabst R. Pulmonary periarterial inflammation in fatal asthma. Clin Exp Allergy 2009;39(10):1499-1507

Techangamsuwan S, Haas L, Rohn K, Baumgärtner W, Wewetzer K. Distinct cell tropism of canine distemper virus strains to adult olfactory ensheathing cells and Schwann cells in vitro. Virus Res 2009;144(1-2):195-201

Techangamsuwan S, Kreutzer R, Kreutzer M, Imbschweiler I, Rohn K, Wewetzer K, Baumgärtner W. Transfection of adult canine Schwann cells and olfactory ensheathing cells at early and late passage with human TERT differentially affects growth factor responsiveness and in vitro growth. J Neurosci Methods 2009;176(2):112-120

Tschernig T, Pabst R. What is the clinical relevance of different lung compartments? BMC Pulm Med 2009;9:39

Veres TZ, Shevchenko M, Krasteva G, Spies E, Prenzler F, Rochlitzer S, Tschernig T, Krug N, Kummer W, Braun A. Dendritic cell-nerve clusters are sites of T cell proliferation in allergic airway inflammation. Am J Pathol 2009;174(3):808-817

Witzenrath M, Gutbier B, Schmeck B, Tenor H, Seybold J, Kuelzer R, Grentzmann G, Hatzelmann A, van Laak V, Tschernig T, Mitchell TJ, Schudt C, Rosseau S, Suttorp N, Schutte H. Phosphodiesterase 2 inhibition diminished acute lung injury in murine pneumococcal pneumonia. Crit Care Med 2009;37(2):584-590

Witzenrath M, Schmeck B, Doehn JM, Tschernig T, Zahlten J, Loeffler JM, Zemlin M, Muller H, Gutbier B, Schutte H, Hippenstiel S, Fischetti VA, Suttorp N, Rosseau S. Systemic use of the endolysin Cpl-1 rescues mice with fatal pneumococcal pneumonia. Crit Care Med 2009;37(2):642-649

Wrann CD, Ehmer U, Lautenbach A, Kuhlmann S, Nave H. Obesity and NK cells affect the expression of the long form of the leptin receptor Ob-Rb in liver of F344 rats. Exp Toxicol Pathol 2010;62(1):1-8

Zeckey C, Tschernig T, Hildebrand F, Frink M, Fromke C, Dorsch M, Krettek C, Barkhausen T. Macrophage activating lipopeptide-2 (MALP-2) exerts protective effects in a murine sepsis model. Shock 2009;DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181cb8db4

Zidan M, Pabst R. The microanatomy of the palatine tonsils of the one-humped camel (Camelus dromedarius). Anat Rec (Hoboken) 2009;292(8):1192-1197

Übersichtsarbeiten

Buettner M, Pabst R, Bode U. Stromal cell heterogeneity in lymphoid organs. Trends Immunol 2010;31(2):80-86

Radtke C, Wewetzer K. Translating basic research into clinical practice or what else do we have to learn about olfactory ensheathing cells? Neurosci Lett 2009;456(3):133-136

Buchbeiträge, Monografien

Bode U, Pabst R. Aufbau und Funktion des Darmimmunsystems. In: Bischoff SC. [Hrsg.]: Probiotika, Präbiotika und Synbiotika. Stuttgart: Thieme, 2009. S.24-32

Abstracts

2009 wurden 10 Abstracts publiziert.

Promotionen

Ahrendt, Manuela (Dr. rer. nat.): The role of afferent lymph from the gut in the regulation of the microenvironment and the immune response in the mesenteric lymph node.

Bode, Felix Jürgen (Dr. med.): Geschlechtsunterschiede in transgenen Chorea Huntington Ratten: Hinweise auf endogene Neuroprotektion durch 17ß-Östradiol.

Haas, Philipp (Dr. med.): Peripheral but not central leptin treatment increases numbers o f circulating NK cells, granulocytes and specific monocyte subpopulations in non-endotoxaemic lean and obese LEW-rats.

Hartwig, Christina (Dr. rer. nat.): Fcγ Receptor-vermittelte Antigenaufnahme dendritischer Zellen im Rahmen der allergischen Atemwegsentzündung in der Maus.

Hopfe, Matthias (Dr. med.): Leptin induzierte Modulation der NK-Zell Migration und Aktivität bei normalgewichtigen und diät-induziert adipösen Ratten.

Phan Le, Tina (Dr. med.): NPY-Y2-Rezeptor vermittelte Effekte im endotoxinämischen Rattenmodell: Monozytenakkumulation und Zytokinfreisetzung.

Roos, Anna (Dr. med.): Zeitabhängige lokale Akkumulation regulatorischer T-Lymphozyten und dendritischer Zellen in Lunge und drainierenden Lungenlymphknoten der Ratte nach intratrachealer Instillation des Toll-like Rezeptor 2/6-Agonisten MALP-2.

Schade, Jutta (Dr. rer. nat.): Expression and potential functions of dipeptidyl peptidase 4 (CD26) in the asthmatic rat lung

Schultz-Wildelau, Kathrin (Dr. med.): Darstellungsweisen der Lymphgefäße. Ein umfassender Überblick mit Berücksichtigung der Differenzierung zwischen Lymph- und Blutgefäßen.

Stoetzer, Carsten (Dr. med.): CD26/Dipeptidyl-Peptidase-4 abhängige Modulation der CCL-11/Eotaxin-vermittelten Mobilisation und Rekrutierung eosinophiler Granulozyten in vivo.

Suhling, Hendrik (Dr. med.): Einfluss von DPP4-Inhibitoren auf die asthmatische Reaktion in Fischer 344 Ratten.

Thiessen, Nadja (Dr. med.): Veränderungen der Zellzusammensetzung und des Zytokinmusters in der Milz nach der Resektion der mesenterialen Lymphknoten und nach gleichzeitiger Gabe von Cholera-Impfstoff.

Wissenschaftspreise

Bode, Felix Jürgen (Dr. med.): Promotionspreis der MHH für die Arbeit „Geschlechtsunterschiede in transgenen Chorea Huntington Ratten: Hinweise auf endogene Neuroprotektion durch 17ß-Östradiol".

Stipendium

Wrann, Christiane (Dr. med. vet., PhD): Forschungsstipendium der DFG 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.

Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied von Annals of Anatomy; Co-chair der American Thoracic Society/European Respiratory Society Joint Task Force „Quantitative assessment of lung structure"

Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied von Cell and Tissue Research und Surgical and Radiological Anatomy.

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

Niedersachsenprofessur Immunmorphologie

Direktor: Prof. Dr. Reinhard Pabst (ab 01.09.2009)
Tel.: 0511 / 532-6742 • E-Mail: Pabst.Reinhard@mh-hannover.de

Forschungsprofil

Am 1. September 2009 startete die vom Niedersächsischen Wirtschaftsminister verliehene Seniorprofessur „Forschung 65 plus" mit dem Namen „Immunmorphologie" für drei Jahre (mit einer zweijährigen Verlängerungsmöglichkeit). Die Professur ist im Zentrum Anatomie unter der Org. Nr. 4160 angesiedelt.

Neben hochschulinternen bestehen nationale und internationale Kooperationsprojekte u. a. zum lymphatischen Gewebe in der Lunge (Prof. Dr. Hyde, California Primate Center, Davis, USA).

Ein Forschungsschwerpunkt liegt in Tiermodellen zur Regeneration von transplantierten Fragmenten autologer Lymphknoten zur Prävention von sekundären Lymphödemen.

Kooperationspartner: C. Hadamitzky (Dr. med.), Plastische Hand- und Wiederherstellungschirurgie, K.-F. Gratz (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin, K. Blum (Dr. med.), Neuroradiologie; Förderung: DFG Normalverfahren

Außerdem besteht ein von der EU gefördertes Verfahren zur Etablierung einer Weiter-/ Fortbildungscurriculums für Lymphologen im Rahmen des Erasmus Programms (Koordinator: Prof. Dr. Reinhard Pabst) mit zahlreichen Kooperationspartnern in Deutschland und zahlreichen europäischen Ländern.
Publikationen, Doktoranten etc. sind für 2009 beim Forschungsbericht vom Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie (OE 4120) aufgeführt.

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 Fragstellungen 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).

Forschungsprojekt

Regulation von Strukturen des Zellkerns durch den Wachstumsfaktor FGF-2: Bedeutung für die Pathophysiologie der Spinalen Muskelatrophie

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine neurodegenerative Erkrankung der Motoneurone im Vorderhorn des Rückenmarks, die durch eine Deletion des Survival of Motoneuron Gens 1 (Smn1) hervorgerufen wird. Mit einer Inzidenz von 1:6000 ist SMA die häufigste genetische Todesursache bei Kindern. In der schwersten Ausprägung dieser Erkrankung (SMA Typ 1, Werdnig-Hoffmann) sterben die betroffenen Kinder innerhalb ihrer ersten beiden Lebensjahre. Das menschliche Genom enthält mindestens eine Kopie des Smn1-Gens. Dieses Smn2-Gen enthält jedoch eine Punktmutation, welche dazu führt, dass nur eine geringe Menge funktionelles SMN-Protein exprimiert werden kann. In Abhängigkeit

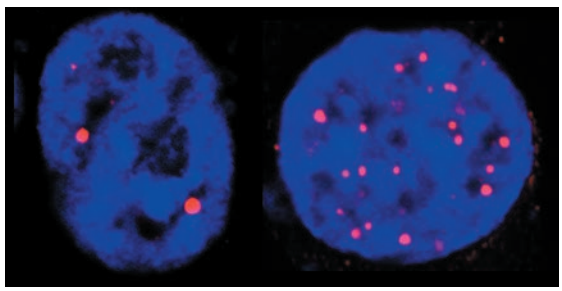


Abb. 1: Cajal-Körperchen im Zellkern. Links, Cajal-Körperchen wurden mit einem Antikörper gegen Coilin im Zellkern von HEK293 Zellen markiert. Diese befinden sich im interchromosomalen Raum. Rechts, Transfektion von HEK293-Zellen mit einer SMN-Mutante führt zur Destabilisierung von Cajal-Körperchen und zur Dislokalisation von Coilin.

von der Smn2-Expression gibt es schwächere Verlaufsformen der SMA. SMN wird in allen Zelltypen des Körpers exprimiert, jedoch tritt aus bisher unbekannten Gründen eine spezifische Degeneration der spinalen Motoneurone auf. Eine Therapie der Erkrankung ist bisher nicht verfügbar.

Das SMN Protein hat wahrscheinlich verschiedene Funktionen: Es dient als Plattform zur Bildung von prä-mRNA Spleissing-Komplexen. Dieser Spleissing-Prozeß, bei dem aus der prä-mRNA Intron-Sequenzen herausgeschnitten werden, erfolgt im Zellkern. SMN ist selbst nicht direkt am Spleissen beteiligt und ist daher auch nicht in Spleissing-

Kompartimenten des Zellkerns lokalisiert. Der Zellkern selbst selbst ist eine Membran-umschlossene, zelluläre Struktur, die weitere Kompartimente ohne Membranen beinhaltet. Dazu gehören auch eine Reihe verschiedener Kernkörperchen (nuclear bodies) (Abb. 1).

SMN findet sich in zwei dieser Kernkörperchen: den Cajal bodies und den nuclear gems. Während die Cajal bodies biochemisch bereits recht gut charakterisiert sind – sie beteiligen sich an der Modifikation kleiner, katalytischer RNA-Moleküle – ist die Funktion von nuclear gems noch weitgehend unbekannt. Kernkörperchen sind dabei unter mehreren Gesichtspunkten dynamische Strukturen (Abb. 2): Sie bewegen sich recht schnell durch Diffusion durch den Zellkern und können sich in einer nicht-hierarchischen Weise formieren.

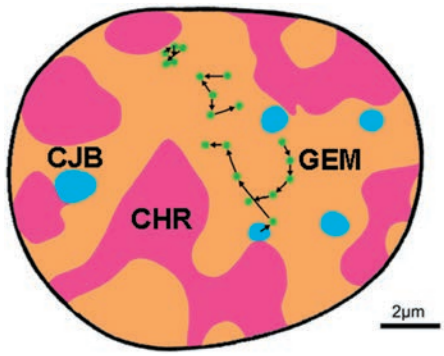


Abb. 2: Cajal-Körperchen und nuclear gems sind dynamische, nukleare Strukturen. Beide Typen von Kernkörperchen enthalten das Survival of Motoneuron Protein. Trajektorien zeigen die Bewegung von nuclear gems im interchromosomalen Raum an. CJB, Cajal-Köreprchen; CHR, Chromatin; GEM, nuclear gems.

Mit welchen Proteinen interagiert SMN im Zellkern und in den Kernkörperchen? Eine Beantwortung dieser Frage ermöglicht eine Identifizierung der biochemischen Wege, an denen SMN im Zellkern bzw. den Zellkörperchen beteiligt ist. Unsere Arbeitsgruppe hat den Fibroblastenwachtumsfaktor-2 (FGF-2) als ein interagierendes Protein identifiziert (Claus et al., J. Biol. Chem. 278: 479-85). Überraschenderweise ist dieser Wachstumsfaktor nicht nur ein extrazelluläres Signalmolekül, sondern auch ein Protein, welches im Zellkern vorkommt. FGF-2 interagiert dabei direkt mit dem SMN-Protein. Welche zellulären Konsequenzen hat diese Interaktion. Dieser Frage sind wir nachgegangen, und konnten zeigen, dass FGF-2 die Stabilität und Anzahl von nuclear gems negativ reguliert (Bruns et al. 2009, PNAS 106: 12747-52) (Abb.3).

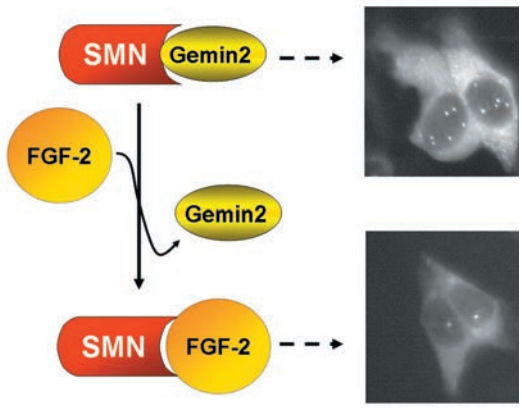


Abb. 3: Der Wachstumsfaktor FGF-2 kompetiert mit Gemin2 um die Bindung an das SMN-Protein. Der SMN/FGF-2 Komplex destabilisiert nuclear gems, einen Subtyp von Kernkörperchen; ihre Anzahl ist dann deutlich reduziert (rechte Seite, Zellkerne von HEK293 Zellen).

In transgenen FGF-2 Mäusen wird der Wachstumsfaktor verstärkt exprimiert. Dies führt in den Motoneuronen zu einer Reduktion der Anzahl der nuclear gems. Interessanterweise kommt es auch bei SMA-Patienten zu einer solchen Verringerung. Auf zellulärer Ebene ließ sich ebenfalls zeigen, dass nuclear gems destabilisiert werden, wenn FGF-2 in diesen Zellen exprimiert wird. Molekular lässt sich zeigen, dass FGF-2 mit einem weiteren Protein (Gemin2),

welches für die Stabilität von nuclear gems wichtig ist, um die Bindung an SMN konkurriert. Damit konnten wir auf verschiedenen Systemebenen erstmals zeigen, dass ein Wachstumsfaktor in die Architektur des Zellkerns regulierend eingreifen kann.

Projektleitung: Claus, Peter (Prof. Dr.); Förderung: MWK-Graduiertenförderung durch das ZSN Hannover, Thyssen-Stiftung, Röchling-Stiftung

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 (Dr.); 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 (Dr.); 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 (PD 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 (PD Dr.); Kooperation: Samii, Madjid (Prof. Dr. Dr. hc mult.); Förderung: Förderverein International Neuroscience Institute Hannover

Morphometrische und funktionelle Untersuchungen an Polysialinsäure-Mausmutanten nach peripherer Nervenläsion

Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.), Jungnickel, Julia (Dr.); Kooperation: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.), Weinhold, Birgit (Dr.), Eckhardt, Matthias (PD Dr.); Förderung: DFG-Normalverfahren

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

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

Pathogenese der Spinalen Muskelatrophie, einer neurodegenerativen Motoneuronen-Erkrankung

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

Bedeutung des neurotrophen Faktors FGF-2 bei der Amyotrophen Lateralsklerose - Untersuchungen an Doppelmausmutanten

Projektleitung: Jungnickel, Julia (Dr.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM)

Originalpublikationen

Bruns AF, van Bergeijk J, Lorbeer C, Nölle A, Jungnickel J, Grothe C, Claus P. Fibroblast growth factor-2 regulates the stability of nuclear bodies. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106(31):12747-12752

Dunham-Ems SM, Lee YW, Stachowiak EK, Pudavar H, Claus P, Prasad PN, Stachowiak MK. Fibroblast growth factor receptor-1 (FGFR1) nuclear dynamics reveal a novel mechanism in transcription control. Mol Biol Cell 2009;20(9):2401-2412

Haastert K, Grosheva M, Angelova SK, Guntinas-Lichius O, Skouras E, Michael J, Grothe C, Dunlop SA, Angelov DN. Schwann cells overexpressing FGF-2 alone or combined with manual stimulation do not promote functional recovery after facial nerve injury. J Biomed Biotechnol 2009;2009:408794

Haastert K, Seef P, Stein VM, Tipold A, Grothe C. A new cell culture protocol for enrichment and genetic modification of adult canine Schwann cells suitable for peripheral nerve tissue engineering. Res Vet Sci 2009;87(1):140-142

Jungnickel J, Haastert K, Grzybek M, Thau N, Lipokatic-Takacs E, Ratzka A, Nölle A, Claus P, Grothe C. Mice lacking basic fibroblast growth factor showed faster sensory recovery. Exp Neurol 2009;DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.06.003

Köster-Patzlaff C, Hosseini SM, Reuss B. Loss of connexin36 in rat hippocampus and cerebellar cortex in persistent Borna disease virus infection. J Chem Neuroanat 2009;37(2):118-127

Ragancokova D, Jahn K, Kotsiari A, Schlesinger F, Haastert K, Stangel M, Petri S, Krampfl K. Analysis of Neuroprotective Effects of Valproic Acid on Primary Motor Neurons in Monoculture or Co-cultures with Astrocytes or Schwann Cells. Cell Mol Neurobiol 2009;29(6-7):1037-1043

Schiff M, Weinhold B, Grothe C, Hildebrandt H. NCAM and polysialyltransferase profiles match dopaminergic marker gene expression but polysialic acid is dispensable for development of the midbrain dopamine system. J Neurochem 2009;110(5):1661-1673

Schmitte R, Tipold A, Stein VM, Schenk H, Flieshardt C, Grothe C, Haastert K. Genetically modified canine Schwann cells-In vitro and in vivo evaluation of their suitability for peripheral nerve tissue engineering. J Neurosci Methods 2010;186(2):202-208

Buchbeiträge, Monografien

Hohenhoff G, Krauss JK, Schwabe K, Haastert K, Nakamaura M, Hustedt M. Laser generated scaffolds for regenaration of the auditory and facial nerve. In: International Federation for Medical and Biological Engineering. [Hrsg.]: 4th European conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering 3. Berlin: Springer, 2009. S.2161-2164 (IFMBE proceedings; 22,3)

Abstracts

2009 wurden 14 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Kirsten Haastert (PD Dr.): Einsatz der Schwann-Zell-basierten ex vivo-Gentherapie zur Verbesserung der Regeneration peripherer Nerven nach Substanzverlust – In vitro- und in vivo-Studien am Rattenmodell

Promotionen

Andre Dos Santos Nobre (Ph.D.): Genetically modified ventral mesencephalic neuronal progenitor cells – Cellular and molecular characterization in vitro (Ph.D., Zentrum für Systemische Neurowissenschaften ZSN)

Sukhada Chaturvedi (Ph.D.): Transplantation of physiological and genetically modified adult Schwann cells to promote regeneration of peripheral nerves across long gaps (Ph.D., Zentrum für Systemische Neurowissenschaften ZSN)

Peer Seef (Dr. med. vet.): Genetische Modifikation von Schwann-Zellen der Ratte und des Hundes: in-vitro-Charakterisierung und funktionelle und histologische Untersuchung nach Transplantation im Regenerationsmodell des Nervus ischiadicus der Ratte

Christian Hubertus Brämer (Dr. med. vet.): Tierexperimentelle Untersuchungen an Mausmutanten zur Funktion der endogenen Polysialinsäure bei der peripheren Nervenregeneration

Ruth Schmitte (Dr. med. vet.): In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen therapeutischer Konzepte zur Förderung der anatomischen und funktionellen Regeneration über große Defektstrecken im Nervus ischiadicus der adulten Ratte: Transplantation gentechnisch modifizierter Hunde-Schwann-Zellen-Anwendung der Elektorstimulation des proximalen Nervenstumpfes und der Ex-vivo-Gentherapie

Kristina Haase (Dr. med.): Untersuchungen an Maus-Mutanten zur physiologischen Rolle des basischen Fibroblasten-Wachstumsfaktors bei der peripheren Nervenregeneration

Marcin Pawel Grzybek (Dr. med.): Funktionelle und morphologische Analysen an FGF-2 deletierten Mausmutanten während der peripheren Nervenregeneration

Diplome

Nadine Thau (Dipl.-Biol.): Funktion des basischen Fibroblastenwachstumsfaktors (FGF-2) in einem Tiermodell der Amyotrophen Lateralsklerose - Untersuchungen an Doppelmausmutanten

Bianca Heurich (Dipl.-Biochem.): Das Aktin-Cytoskelett bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)

Saskia Gangl (Dipl.-Biochem.): Lokalisation des Survival of Motoneuron (SMN) Proteins in einem Modell der Spinalen Muskelatrophie

Master

Linda Reimers (M. Sc.): Zellbasierte Behandlungstrategien im Rattenmodell des Morbus Parkinson: Evaluation der motorischen Integration und des psychischen Verhaltens nach intrastriataler Transplantation mesencephaler Progenitorzellen

Stipendien

Ruth Schmitte, Tierarzt: Promotionsstipendium der Akademie für Tiergesundheit (AfT)

Anna Nölle (Dipl.-Biol.): MWK-Graduiertenförderung durch das ZSN Hannover

Ieva Kalve, Arzt: MWK-Graduiertenförderung durch das ZSN Hannover

Andre Nobre, MSc: EU-Graduiertenförderung durch das Marie-Curie-Programm

Wissenschaftspreise

Andreas Ratzka (Dr.): Best Datablitz Presentation Award, Network of European CNS Transplantation and Restoration (NECTAR) für den Vortrag „The role of endogenous FGF-2 during development of the substantia nigra of the mouse".

Janett Schaper-Rinkel (Dipl.-Biol.): MEDIS-Posterpreis der Anatomischen Gesellschaft auf der 26. Arbeitstagung in Würzburg für die Arbeit: „In vivo effects of exogenous polysialic acid on peripheral nerve regeneration across nerve gaps".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Grothe, Claudia (Prof. Dr.): Mitglied im Kuratorium der Stiftung Sybille Assmus; gutachterliche Tätigkeiten für Forschungsförderung und diverse Fachjournale.

Claus, Peter (Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für diverse Fachjournale.

Haastert, Kirsten (PD Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für diverse Fachjournale.

Jungnickel, Julia (Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für diverse Fachjournale.

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

Gerichtete Transportvorgänge zwischen intrazellulären Kompartimenten in eukaryotischen Zellen sind notwendig für den Erhalt dieser Kompartimente sowie für die Sekretion von verschiedenen Signalstoffen und von Komponenten der extrazellulären Matrix. Auch bei der zellulären Aufnahme sowohl von gelösten Molekülen als auch von größeren Partikeln und deren Prozessierung im Rahmen der Immunabwehr sind intrazelluläre Transportprozesse essentiell.
Im Mittelpunkt des Forschungsinteresses der Abteilung stehen
1) die Aufklärung der molekularen Mechanismen bei Clathrin-abhängigen Transportprozessen;
2) Untersuchungen von Transportvorgänge bei der Antigenprozessierung;
3) Aufklärung der Funktion von Clathrin und Adaptoren bei der Phagozytose;
4) zellbiologische Charakterisierung von Umbauprozessen nach Implantation von unterschiedlichen Biomaterialien;
5) 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.

Forschungsprojekt

Das BAR-Domäne Protein Amphiphysin 2 (Bin 1) in der Niere

Im proximalen Tubulus der Niere wird eine großer Teil der im Nierenkörperchen filtrierten Substanzen reabsorbiert. Das Epithel dieses Nephronabschnitts ist im Sinne dieser Funktion differenziert: Dicht stehende, lange Mikrovilli vergrößern die apikale Oberfläche. Zwischen den Mikrovilli bildet die Plasmamembran tiefe Invaginationen, deren Enden von einem Mantel aus Clathrin umhüllt sind. Die basale Domäne der Plasmamembran faltet sich in ein sehr gut entwickeltes basales Labyrinth mit zahlreichen großen Mitochondrien.
Für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Krümmungen der Plasmamembran, wie sie für die oben beschriebenen Strukturen notwendig sind, werden unter anderem Proteine verantwortlich gemacht, die über eine BAR- (Bin, Amphiphysin, Rvs) Domäne verfügen. Zu diesen Proteinen zählen auch das primär in Neuronen exprimierte Amphiphysin 1 und das ubiquitär verteilte Amphiphysin 2 (Bin 1). Amphiphysine zeigen einen modularen Aufbau. Am NH2-Terminus besitzen sie eine relativ konstante BAR-Domäne, die an die Plasmamembran bindet und aufgrund ihrer Form Membrankrümmungen induziert oder registriert. Die im mittleren Abschnitt des Proteins gelegene, variable Prolin-reiche Domäne enthält bei einigen Amphiphysin-Isoformen Bindungsstellen für den Transkriptionsfaktor C-Myc und für die Proteine Clathrin und AP2, die and der rezeptorvermittelten Endozytose beteiligt sind. Die COOH-terminale src-Homologie 3- (SH3-) Domäne ist verantwortlich für Protein-Protein-Interaktionen, unter anderem mit Aktin und Aktin-assoziierten Proteinen.
Um das Vorkommen von Bin 1 in der Niere zu überprüfen, wurde mRNA aus Rattennieren isoliert. Mittels PCR wurde die Bin 1-spezifische cDNA amplifiziert und anschließend sequenziert. Die Sequenzanalysen ergaben, dass in der Niere der Ratte mindesten fünf verschiedene Varianten exprimiert werden (Abb. 1). Die C-terminale SH3-Domäne ist in allen Varianten konserviert. Eine Isoform unterscheidet sich im Aufbau der BAR-Domäne (Variante 5 in Abb. 1). Die auffälligsten Unterschiede finden sich jedoch in dem Abschnitt zwischen diesen beiden Domänen: In dem Prolin-reichen

Bereich, der die C-Myc-Bindungsdomäne enthält.

Immunfluoreszenz-Untersuchungen mit einem monoklonalen Antikörper (Klon 99D), der gegen eine Aminosäuresequenz in Teil 2 der C-Myc-Bindungsdomäne gerichtet ist, ergaben, dass in der Niere der adulten Ratte die Isoformen (2) und (4) im apikalen Bereich der Zellen des proximalen Tubulus mit dem Zytoskelett der Mikrovilli (Aktin und Villin) co-lokalisieren (Abb. 2).

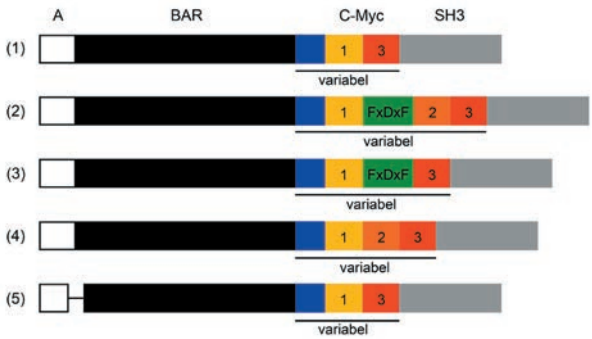


Abb. 1: Domänenstruktur der von uns in der Niere der Ratte identifizierten Varianten des Bin 1. Um die Unterschiede zu verdeutlichen, wurde die C-Myc-Bindungsdomäne in drei Teile eingeteilt. Während alle Varianten in diesem Bereich die Abschnitte „1" und „3" beinhalten, fehlt in den Isoformen 1, 3 und 5 der im Schema orange gefärbte, mit „2" bezeichnete Abschnitt. Keine der von uns identifizierten Isoformen enthält eine charakteristische Clathrin-Bindungsstelle, jedoch weisen Variante (2) und (3) innerhalb der variablen Domäne ein FxDxF-Motiv für die Bindung an AP2 auf. Variante (5) weist eine verkürzte BAR-Domäne auf.

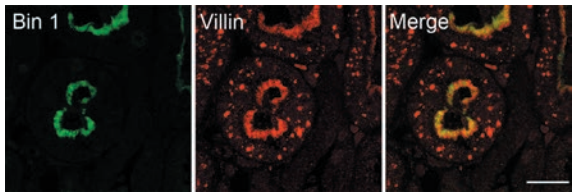


Abb.2: Confocale Lasermikroskopie von Semidünnschnitten einer Rattenniere nach Immunfluoreszenz-Doppelmarkierung mit einem monoklonalen Antikörper gegen Bin 1 (Klon 99D) und polyklonalen Antikörpern gegen Villin. Bin 1 und Villin co-lokalisieren im Bürstensaum des proximalen Tubulus. - Maßstab: 20µm.

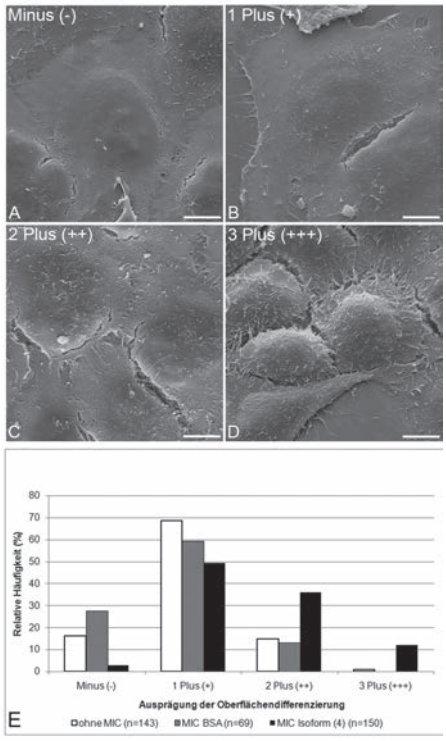


Abb. 3: Rasterelektronenmikroskopie von IHKE-Zellen. Die Zellen zeigen eine unterschiedliche Ausprägung von Differenzierungen an ihrer apikalen Oberfläche: Glatte Oberfläche ohne Zellfortsätze (A, Minus (-)), mäßiges (B, 1 Plus (+)), ausgeprägteres (C, 2 Plus (++)) und sehr ausgeprägtes (D, 3 Plus (+++)) Vorhandensein von Oberflächendifferenzierungen. Die Quantifizierung des Auftretens der Ausprägungsgrade (E) zeigt eine Zunahme der Zellen der Kategorie (++) und (+++) nach Mikroinjektion von Isoform (4) im Vergleich zu unbehandelten Zellen (ohne MIC) und Microinjektion von bovinem Serumalbumin (Mic BSA). - Maßstab: 10µm.

Um die Bedeutung des Bin 1 für die Entstehung und Erhaltung von Oberflächendifferenzierungen im proximalen Tubulus genauer zu untersuchen, wurden Isoformen rekombinant exprimiert, aufgereinigt, fluorochromiert und in Zellen einer humanen Linie aus dem proximalen Tubulus (IHKE: Immortalized Human Kidney Epithelium) mikroinjiziert. Anschließende einfach blind ausgewertete rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten eine Zunahme von Oberflächendifferenzierungen im Vergleich zu unbehandelten oder mit einem irrelevanten Protein (bovines Serumalbumin, BSA) mikroinjizierten Kontrollzellen (Abb. 3).

Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen von mikroinjizierten Zellen belegen, dass sowohl Isoform (2) als auch Isoform (4) mit Aktin co-lokalisieren. Die Zerstörung des Aktin-Zytoskeletts durch Behandlung mit Latrunkulin führte zu einer Umverteilung des Bin 1 und zu einer Aufhebung der Co-Lokalisation mit Aktin. Nach Entfernen des Latrunculins und anschließender Repolymerisation des Aktins war diese Umverteilung jedoch reversibel. Biochemische Untersuchungen zeigten, dass die Interaktion zwischen Aktin und Bin 1 nicht auf einer direkten Bindung beruht.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse darauf hin, dass mindestens zwei der von uns identifizierten Isoformen des Bin 1 an der Entstehung von Oberflächendifferenzierungen in Epithelzellen des proximalen Tubulus beteiligt sein könnten und das diese Beteiligung durch eine indirekte Interaktion von Bin 1 und Aktin gefördert wird. Der modulare Aufbau des Bin 1 legt eine Funktion für dieses Protein als Bindeglied zwischen dem Aktin-Zytoskelett und der Plasmamembran nahe.

In der anstehenden Phase des Projektes sollen 1) die entstehenden Oberflächendifferenzierungen genauer charakterisiert werden; 2) die zwischen Bin 1 und Aktin vermittelnden Interaktionspartner identifiziert werden; 3) die Bedeutung der entstehenden Oberflächendifferenzierungen für die Funktion des proximalen Tubulus untersucht werden; und 4) Befunden (nicht gezeigt) nachgegangen werden, die auf eine Rolle der einzelnen Isoformen von Bin 1 während der Entwicklung der Niere hindeuten.

Projektleitung: Groos, Stephanie (Dr. med.); beteiligte Wissenschaftler: Inga Wittrock, Anna Bargsten, Philip Dannhauser, Ernst Ungewickell; Förderung: MHH (StrucMed Programm)

Weitere Forschungsprojekte

Die Rolle von Clathrin und Clathrin-assoziierter Proteine bei der Fc-Rezeptor-vermittelten Phagozytose

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

Die Funktion der Mikrotubuli für die sekundäre Membranumhüllung von Herpes-Simplex-Virus

Projektleitung: Bauerfeind, Rudolf (Dr. rer. nat.); Kooperation: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Virologie, MHH; Förderung: DFG (SPP1175)

Lebendzellmikroskopie des Zelleintritts und der Morphogenese des Cytomegalie-Virus (CMV)

Projektleitung: Bauerfeind, Rudolf (Dr. rer. nat.); Kooperation: Loesing, Jens, Ruzsics, Zsolt (Dr.), Koszinowski, Ulrich H. (Prof. Dr. med.), Max von Pettenkofer-Institut, Ludwig-Maximilians-Universität München

Charakterisierung der Umbauvorgänge bei Implantation von permanenten und abbaubaren Materialien an mechanisch unterschiedlich belasteten Organen

Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr. med.); Kooperation: Meller, Rupert (Dr. med.), Klinik für Unfallchirurgie, MHH; Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, MHH; Lenarz, Thomas (Prof. Prof. MD. PhD.), Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, MHH - Förderung: Bund/Länder (REBIRTH), DFG (SFB599)

Ultrastrukturelle Veränderungen während der Differenzierung zu Neutrophilen Granulozyten bei Patienten mit einer monogenetisch bedingten Neutropenie

Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr. med.); Kooperation: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Klinik für Kinderheilkunde, Päd. Hämatologie und Onkologie; Förderung: DFG

Ultrastrukturelle Analyse von thermoplastischem Polyurethan zur Optimierung der Verteilung metallischer Nanopartikel nach Laserablation

Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr. med.); Kooperation: Schwenke, Andreas (Dipl.-Ing.), Barcikowski, Stephan (Dr.-Ing.), Laser Zentrum Hannover; Förderung: BMBF (NanoKomed)

Rekrutierung von B-Zell-Rezeptor und invariante Kette in eine gemeinsame Membrandomäne

Projektleitung: Lindner, Robert (Dr. rer. nat.)

Endozytosewege von MHC I-Molekülen in Fibroblasten

Projektleitung: Lindner, Robert (Dr. rer. nat.)

In vitro-Rekonstitution von Clathrin-umhüllten Membranvesikeln

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

Dynamik von endozytischen Proteinen in lebenden Zellen

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

Funktion von Clathrin in der mitotischen Spindel

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

Originalpublikationen

Baraki H, Tudorache I, Braun M, Hoffler K, Gorler A, Lichtenberg A, Bara C, Calistru A, Brandes G, Hewicker-Trautwein M, Hilfiker A, Haverich A, Cebotari S. Orthotopic replacement of the aortic valve with decellularized allograft in a sheep model. Biomaterials 2009;30(31):6240-6246

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

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, Bellanne-Chantelot C, Rezaei N, Mönkemöller K, Irani-Hakimeh N, Bakker H, Gerardy-Schahn R, Zeidler C, Grimbacher B, Welte K, Klein C. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. N Engl J Med 2009;360(1):32-43

Knorr R, Karacsonyi C, Lindner R. Endocytosis of MHC molecules by distinct membrane rafts. J Cell Sci 2009;122(Pt 10):1584-1594

Meller R, Schiborra F, Brandes G, Knobloch K, Tschernig T, Hankemeier S, Haasper C, Schmiedl A, Jagodzinski M, Krettek C, Willbold E. Postnatal maturation of tendon, cruciate ligament, meniscus and articular cartilage: a histological study in sheep. Ann Anat 2009;191(6):575-585

Song P, Groos S, Riederer B, Feng Z, Krabbenhöft A, Smolka A, Seidler U. KNCQ1 is the luminal K+ recycling channel during stimulation of gastric acid secretion. J Physiol 2009;587(Pt 15):3955-3965

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 2009;24(2):175-191

Yu Y, Kuebler J, Groos S, Metzelder M, Kurpanik S, Ure BM, Vieten G. Carbon dioxide modifies the morphology and function of mesothelial cells and facilitates transepithelial neuroblastoma cell migration. Pediatr Surg Int 2010;26(1):29-36

Übersichtsarbeiten

Lindner R, Naim HY. Domains in biological membranes. Exp Cell Res 2009;315(17):2871-2878

Lindner R, Knorr R. Rafting trips into the cell. Commun Integr Biol 2009;2(5):420-421

Abstracts

2009 wurden 9 Abstracts publiziert.

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 Interesse des Instituts gilt den molekularen Funktionsprinzipien, die es Motorproteinen erlaubt, unter Verbrauch von ATP Kräfte und Bewegungen zu erzeugen. Mit diesen motilen Kräften sind Motorproteine für praktisch alle Formen von Bewegungen in der belebten Welt verantwortlich. Beispiele sind die verschiedensten Formen der Fortbewegung von Zellen und Organismen, Formänderungen von Zellen sowie intrazelluläre Transportprozesse. Diesen vielfältigen Funktionen entsprechend 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 der Vielzahl von Erkrankungen zu erkennen, die auf Veränderungen in Motorproteinen oder in modulierenden Proteinen zurückzuführen sind. Familiäre Hypertrophische Kardiomyopathie, Tumormetastasierung, 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 Erforschung funktioneller Auswirkungen kleinmolekularer Modulatoren auf die verschiedenen Motorproteine sind ein weiterer Schritt zur gezielten pharmakologischen Beeinflussung gestörter motiler Funktionen.

Diesen Zielen entsprechend ist im Institut ein breites Spektrum experimenteller Ansätze etabliert. Diese reichen von isolierten, nativen Kariomyozyten und vereinfachten zellulären Systemen wie Muskelfasern oder isolierte Herzmuskelzellen, deren Membranen für direkten Zugang zu den kontraktilen Proteinen mittels Detergenzien entfernt werden, über in vitro Assays aus isolierten Proteinen bis hin zu Einzelmolekülassays, um am individuellen Molekül Kräfte und Schrittdistanzen zu messen und über Fluoreszenzsignale mit der Bindung bzw. Abdissoziation einzelner Substrat- und Produkt-Moleküle zu korrelieren. Damit können auch nichtmuskuläre Myosine, Kinesine und Dyneine sowie in diese Proteine gezielt eingeführte Veränderungen nach Expression und Aufreinigung funktionell charakterisiert werden.

Forschungsprojekt

FHC-assoziierte Mutationen im Konverter der Myosinkopfdomäne erlauben Einblick in das molekulare Grundprinzip der Erzeugung motiler Kräfte

Zum Grundprinzip der Erzeugung motiler Kräfte war bereits 1957 von AF Huxley folgende Hypothese for-

muliert worden: Unter isometrischen Bedingungen, also bei stationären Aktin- und Myosinfilamenten, kann eine Konformationsänderung in den Myosinkopfdomänen keine Filamentverschiebung induzieren. Vielmehr sollten die Myosinkopfdomänen durch die Konformationsänderung elastisch verformt werden. Die resultierenden elastischen Rückstellkräfte der einzelnen Myosinköpfe addieren sich in diesem Konzept zur von außen messbaren Muskelkraft. Erst bei Filamentverschiebung, angetrieben durch die aktive Muskelkraft, wie beispielsweise beim Anheben eines Gegenstandes, nimmt die elastische Verformung der einzelnen Myosinköpfe mit der Filamentverschiebung ab. Erreicht die Filamentverschiebung das Ausmaß der Konformationsänderung, ist die elastische Verformung aufgehoben und der Beitrag zur Gesamtmuskelkraft des entsprechenden Myosinkopfes erlischt. Überschreitet schließlich die Filamentverschiebung das Ausmaß der Konformationsänderung, erfährt der angedockte Myosinkopf eine elastische „Kompression" und wirkt der weiteren Filamentverschiebung entgegen. Solch eine umgekehrte elastische Verformung (Kompression) sollte dann das katalytische Zentrum des Myosinkopfes so beeinflussen, dass das Hydrolyseprodukt ADP destabilisiert wird und aus dem katalytischen Zentrum abdissoziiert. Bei physiologischen ATP-Konzentrationen sollte dann praktisch unmittelbar durch Binden einen ATP-Moleküls in das aktive Zentrum das Andocken des Myosinkopfes an das Aktinfilament durchbrochen werden, d.h. der Myosinkopf dissoziiert vom Aktinfilament ab und eine mögliche elastische Kompression wird aufgehoben.

Dieses Konzept beinhaltet mehrere grundlegende Hypothesen:

(1) Muskelkraft resultiert aus Konformationsänderungen in der Myosinkopfdomäne, die an den Umsatz von ATP zu ADP und Pi gekoppelt sind.

(2) Diese Konformationsänderungen führen bei stationären Aktin- und Myosinfilamenten zu elastischer Verformung der am Aktinfilament angedockten Myosinkopfdomäne. Die resultierenden elastischen Rückstellkräfte der einzelnen Myosinkopfdomänen addieren sich unter isometrischen Bedingungen (stationäre Aktin- und Myosinfilamente) zur ‚makroskopischen' Muskelkraft. Sind die von außen auf einen Muskel wirkenden Kräfte kleiner als die von den Myosinköpfen erzeugten elastischen Rückstellkräfte, werden Aktin- und Myosinfilamente gegeneinander verschoben (Verkürzung eines Muskels) und die elastische Verformung des einzelnen Myosinkopfes nimmt mit der Filamentverschiebung ab.

(3) Die Höhe der von einem einzelnen Myosinkopf erzeugten elastischen Rückstellkraft ist einerseits proportional der Amplitude der Konformationsänderungen, andererseits abhängig vom Widerstand der Myosinkopfdomäne gegen eine elastische Verformung (Steifheit des Myosinkopfes).

(4) Eine Änderung der elastischen Verformung, insbesondere die Umkehr zu elastsicher Kompression, soll das aktive Zentrum so beeinflussen, dass der Austausch von ADP gegen ein neues ATP-Molekül massiv beschleunigt wird (verformungsabhängiger Nukleotidaustausch)

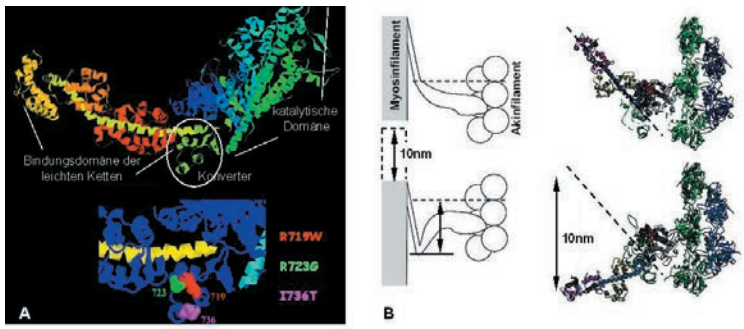


Abb. 1: A) Oben, röntgenkristallographisch ermittelte Struktur der Myosinkopfdomäne mit katalytischer Domäne, Konverter und Bindungsdomäne der leichten Ketten. Unten, Konverterbereich vergrößert mit Lokalisation der drei untersuchten, FHC-assoziierten Punktmutationen im Konverter. (B) rechte Seite, aus röntgenkristallographischen Untersuchungen von Aktinfialment und Myosinkopfdomäne rekonstruierte Umlagerung des Hebelarms bei der Spaltung von ATP in ADP und Pi im aktiven Zentrum der katalytischen Domäne. Linke Seite, Schema zum Ausmaß der Filamentverschiebung bei Umlagerung des Hebelarmes bei frei verschiebbaren Aktin- und Myosinfilamenten.

In der Vergangenheit konnte der erste Punkt, Konformationsänderungen des Myosinkopfes, röntgenkristallographisch direkt demonstriert werden. Dies ist in Abb. 1 illustriert. Die kristallographisch ermittelte Struktur einer Myosinkopfdomäne (Abb. 1A oben) zeigte drei wesentliche Abschnitte: einmal die langgestreckte „Bindungsdomäne der leichten Ketten" mit ihrer zentralen, langen α-Helix, eine mehr globuläre „katalytischen Domäne" mit aktivem Zentrum und Aktinbindungsflächen, schließlich eine kleinere Domäne, den sog. „Konverter", über den die Bindungsdomäne der leichten Ketten in der katalytischen Domäne verankert ist (herausvergrößert in Abb. 1A unten). Die Röntgenkristallographie zeigte weiterhin, dass abhängig vom Nukleotid im aktiven Zentrum die Bindungsdomäne der leichten Ketten unterschiedliche Orientierung zur katalytischen Domäne einnehmen kann. Dies ist in Abb. 1B (rechts) dargestellt (vereinfachtes Schema in Abb. 1B, links). Eine entsprechende Umorientierung der „Bindungsdomäne der leichten Ketten" im Verlauf der Hydrolyse von ATP kann eine Verschiebung der Aktin- gegen die Myosinfilamente von ca. 10nm induzieren (s. Abb. 1B). Entsprechend wird die Bindungsdomäne der leichten Ketten auch als „Hebelarm" bezeichnet, da diese Domäne die Umorientierung des Konverters im Verlauf der ATP-Hydrolyse einem Hebelmechanismus entsprechend vergrößert. Aufgrund der langgestreckten Form des Hebelarmes wurde außerdem vermutet, dass hier die postulierte elastische Verformung des Myosinkopfes erfolgt, sodass bei Konformationsänderungen aber stationären Aktin- und Myosinfilamenten der Endpunkt des Hebelarms seine Lage nicht verändert, statt dessen der Hebelarm elastisch „verbogen" wird.

Röntgenstrukturanalytische Untersuchungen an Muskelfasern zeigten jedoch, dass zumindest ein wesentlicher Teil der Konformationsänderung in der Myosinkopfdomäne zu elastischer Dehnung von Aktin- und Myosinfilamenten führen. D.h. selbst bei stationären Enden von Aktin- und Moysinfilament (konstante Muskellänge) können sich die Verankerungsstellen des Myosinkopfes an Aktin- und Myosinfilament durch elastische Dehnung dieser Filamente bei Umlagerung der Myosinkopfdomänen verlagern. Damit stellte sich die Frage, ob die Konformationsänderung in der Kopfdomäne überhaupt noch zu einer elastischen Verformung der Myosinkopfdomäne selbst führt. Außerdem war zu klären, welches Element der Myosinkopfdomäne gegebenenfalls elastisch verformt wird, und wie elastische Verformung den ADP/ATP Austausch im aktiven Zentrum des Myosinkopfes beeinflussen kann.

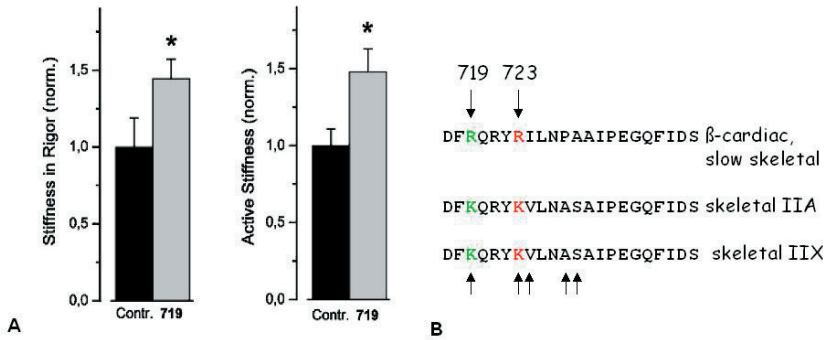


Abb. 2: (A) Erhöhung der gemessenen Steifheit von Fasern des M.soleus mit Mutation 719 im Vergleich zu Kontrollfasern. Anteil des Myosins mit Mutation 719 am Gesamtmyosin in Patientenfasern im Mittel 54%. Gezeigt sind Steifheit im Rigor und unter maximaler isometrischer Kontraktion. (B) Aminosäuresequenz des Konverters (Pos 717 - 738). Untere Pfeilreihe, Unterschiede zwischen schnellen und langsamen Myosinisoformen. 719 und 723 markieren die Positionen der beiden Mutationen, die Steifheit und aktive Kraft erhöhen. Die Mutation an Pos 736 hat keinen messbaren Einfluss auf diese beiden Größen.

Wir sind diese Frage durch die Untersuchung funktioneller Auswirkungen von Mutationen in der Myosinkopfdomäne nachgegangen. Wir benutzten dazu Mutationen, die bei Patienten mit familiärer hypertrophischer Kardiomyopathie (FHC) identifiziert worden waren. Drei Punktmutationen an unterschiedlichen Positionen des Konverters (R719, R723 und I736; s. Abb. 1A) erlaubten uns direkten Einblick in diese grundlegenden Fragen.

(1) Die Mutantionen R719W und R723G zeigten einen Anstieg der Fasersteifheit (vgl. Abb. 2A für R719W) und der aktiven Muskelkraft. Dies zeigt zum einen, dass zumindest ein Teil der elastischen Verformung tatsächlich im

Myosinkopf selbst liegen muss. Ohne solche elastische Verformung, d.h. wäre die Kopfdomäne ein ‚rigid-body', dann könnte eine Veränderung in der Kopfdomäne die Steifheit des Gesamtsystems nicht weiter ansteigen lassen, allenfalls eine Reduktion verursachen, falls die Rigidität der Kopfdomäne durch die Mutation reduziert wäre. Zum zweiten zeigt die erhöhte Steifheit des Gesamtsystems, dass die elastische Verformung des Myosinkopfes überwiegend im Konverter (und nicht im Hebelarm) gelegen sein muss. Auch hier gilt, ein Anstieg der Steifheit kann nur dann erfolgen, wenn ein Element, das schon im wildtyp-Protein elastisch verformt wird, durch die Mutation weniger leicht verformbar wird.

(2) Weitere Analysen zeigten, dass etwa 2/3 der Gesamtamplitude der Strukturumlagerungen zu elastischer Verformung in der Myosinkopfdomäne (Konverter) führt, das restliche Drittel zu elastischer Dehnung der Aktin- und Myosinfilamente. Dabei zeigte sich eine deutlich größere elastische Verformung des Einzelkopfes als in der Literatur in früheren Untersuchungen abgeleitet worden war.

(3) Unsere Untersuchungen zeigten weiterhin, dass mit zunehmendem Widerstand gegen elastische Verformung (höhere Steifheit des Konverters mit den Mutationen R719W oder R723G) der Beitrag des Einzelkopfes zur Gesamtmuskelkraft offensichtlich zunimmt (Details in Seebohm et al, Biophys J 2009). D.h. elastisches Verhalten und daran gekoppelt der Beitrag zur aktiven Kraftentwicklung wird durch die Aminosäuresequenz in der Konverterdomäne beeinflusst. Ein Vergleich der Sequenz verschiedener Myosinisoformen (Abb. 2B) zeigt, dass sich langsame Myosine (ß-kardiale Isoform, die auch im langsamen Skelettmuskel exprimiert wird) im Bereich 717-738 des Konverters an nur wenigen Stellen von der Sequenz schneller Isoformen unterscheiden (untere Pfeilreihe in Abb. 2B). Zwei von diesen Positionen, Pos 719 und 723 sind die Positionen der beiden Mutationen, für die wir einen Anstieg der Konvertersteifheit und des aktiven Kraftbeitrages beobachten konnten.

Unsere Untersuchungen liefen somit einen direkten Hinweis, dass einerseits tatsächlich wesentliche elastische Verformungen der Myosinkopfdomäne auftreten, und dass andererseits der Beitrag eines einzelnen Myosinkopfes zur aktiven Muskelkraft tatsächlich den aus der elastischen Verformung resultierenden Rückstellkräften entspricht und bei größerem Widerstand gegen elastische Verformung (höhere Steifheit) zunimmt.

Der Sequenzvergleich verschiedener Myosinisoformen legt nahe, dass sich Myosinisoformen in der elastischen Verformbarkeit (Steifheit) der Konverterdomäne und damit auch in ihrem Beitrag zur aktiven Muskelkraft unterscheiden. Schnelle Myosine scheinen sich durch höhere Konvertersteifheit und somit höheren Beitrag zur aktiven Muskelkraft auszuzeichnen als langsame Isoforme, wie z.B. die im menschlichen Herzmuskel exprimierte ß-kardiale Isoform der schweren Myosinkette. Isoform-abhängige, unterschiedliche Beiträgen des einzelnen Myosinkopfes zur aktiven Muskelkraft ist eine völlig unerwartete Konsequenz unserer Untersuchungen, die wir derzeit durch site-directed Mutagenese und funktionelle Charakterisierung an exprimierten Einzelmolekülen direkt überprüfen.

Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.), Brenner, Bernhard (Prof. Dr.); Kooperation:Navarro-Lopez, F (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, Spanien; AG Öczelik, C (Prof. Dr.), Charité, Berlin; McKenna WJ (Prof. Dr.), The Heart Hospital, University College London, UK; Förderung:DFG

Weitere Forschungsprojekte

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

Projektleitung: Brenner, B (Prof. Dr.); Kraft, T (Prof. Dr.), Mitarbeiter: Hodgkinson JL (Dr.), Radocaj A (Dr.), Lingk A, Piep B; Kooperation: Funari, S (Dr.), HASYLAB, Deutsches Elektronensynchrotron, Hamburg; Förderung: DFG

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

Projektleitung: Kraft, T (Prof. Dr.); Brenner, B (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Radocaj A (Dr.); Kooperation: Funari, S (Dr.), HASYLAB, Deutsches Elektronensynchrotron, Hamburg; Förderung: DFG

Wirkungsmechanismen kleinmolekularer Hemmstoffe auf aktive Kräfte, Querbrückenstruktur und Querbrückenkinetik

Projektleitung: Brenner, B (Prof. Dr.); Kooperation: Manstein, D (Prof. Dr.), Institut für Biophysikalische Chemie, MHH

Charakterisierung prozessiver Myosine mittels TIRF-Mikroskopie und Laserfalle

Projektleitung: Brenner, B (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Steffen, W (PD Dr.), Schweda, A, Amrute, M (Dr.), Uta, P; Kooperation: Manstein, D (Prof. Dr.), Tsiavaliaris, G (Prof. Dr.), Abt. Biophysikalische Chemie, MHH; Förderung: DFG, FOR629

Molekulare Grundlage der Funktionsweise von Myosin 2

Projektleitung: Steffen, W (PD Dr.); Mitarbeiter: Hahn, N; Kooperation: Brenner, B (Prof. Dr.), MHH, Manstein, D (Prof. Dr.), MHH, Chantler P (Prof. Dr.) Royal Veterinary School, London, UK; Förderung: DFG, FOR629

Charakterisierung der Motormechanik einzelner Dyneinmoleküle mit Hilfe der optischen Falle

Projektleitung: Steffen, W (PD Dr.); Mitarbeiter: Walter WJ, Lewark S; Kooperation: Koonce, M (Prof. Dr.), Wadsworth Center, Albany, NY, USA; Förderung: DFG

3D Rekonstruktion des Nadelkomplexes von S. flexneri

Projektleitung: Hodgkinson, JL (Dr.); Kooperation: Blocker, AJ (Prof. Dr.), Sir William Dunn School of Pathology, Univ. of Oxford, UK

Alternative mechanochemische Reaktionszyklen prozessiver Kinesine

Projektleitung: Scholz, T (Dr.); Mitarbeiter: Hinrichs M, Uta P; Kooperation: Johnson, KA (Prof. Dr.), Univ. Texas, Austin, Texas, USA, Manstein D (Prof. Dr.), Biophysikalische Chemie, MHH, Mandelkow, E (Prof. Dr.), MPI-ASMB, Hamburg; Förderung: DFG, FOR629

Klasse 1 Myosine als Regulatoren von Mikrotubulidynamik und Kinesinfunktion

Projektleitung: Scholz, T (Dr.); Mitarbeiter: Uta P; Kooperation: Rump A, Tsiavaliaris G (Prof. Dr.), Biophysikalische Chemie, MHH; Förderung: DFG, FOR629

Mechanische Charakterisierung einzelner Kinesinmoleküle mit dem Photonischen Kraftmikroskop und dem Transversal Dynamic Force Mikroskop

Projektleitung: Scholz, T (Dr.); Mitarbeiter: Uta P; Kooperation: Hörber H (Prof. Dr.), Antognozzi M (Prof. Dr.), University of Bristol, UK

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 (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Matinmehr F, Piep B, Kirschner S, Seebohm B, Vujevic D; Kooperation: Navarro-Lopez, F (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, Spanien; AG Öczelik, C (Prof. Dr.), Charité, Berlin; McKenna, WJ (Prof. Dr.), The Heart Hospital, University College London, UK; Förderung: DFG

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

Projektleitung: Kraft, T (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Piep B, Beier T, Lingk A; Kooperation: Navarro-Lopez, F (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Stienen, G (Prof. Dr.), Freie Universität Amsterdam, NL

Quantifizierung des Anteils an mutiertem ß-kardialen Myosin auf mRNA- und Protein-Ebene in mykardialem Gewebe und Soleusbiopsien von HCM-Patienten

Projektleitung: Kraft, T (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Tripathi S, Becker E; Kooperation: Pich A (Prof. Dr.), Institut für 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 (Prof. Dr.); Mitarbeiter: I. Stehle, Geers-Knör, C (Dr.), Piep B, Lingk A; Kooperation: Knöll, R (Prof. Dr.), Herzzentrum, Georg - August Universität Göttingen/Imperial College London, UK

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

Projektleitung: Kraft, T (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Schmell, S, Piep B, Beier T, Lingk A

Effekte von Lipoteichonsäure aus der Zellwand von Staphylococcus aureus auf die Kontraktilität einzelner, intakter Kardiomyozyten aus adultem Rattenmyokard.

Projektleitung: Kraft, T (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Mutig N, Geers-Knörr, C (Dr.), Piep B, Lingk A; Kooperation: Niederbichler, A (Dr.), Klinik f. Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, MHH; Alekov, A (Dr.), Institut für Neurophysiologie, MHH; Förderung: MHH, StrucMed-Programm (Mutig, N); DFG

Mechanismen der metabolischen Anpassung bei der Weiß-Rot-Tranformation des Skelettmuskels. Untersuchungen der Auswirkung von Ca2+-Ionophor bzw. verschiedener Glukosekonzentrationen auf die Aktivität von Energiestoffwechselenzymen sowie die mRNA-Expression und Promoteraktivität ihrer Gene.

Projektleitung: Meißner, J (Dr.), Gros, G (Prof. Dr.); Förderung: DFG

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

Projektleitung: Gros, G (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Hanke N (Dr.); Förderung: DFG

CO2-Permeabilität biologischer Membranen: Untersuchungen der Mechanismen der Gaspermeation durch Membranproteine, die als Gaskanäle fungieren.

Projektleitung: Gros, G (Prof. Dr.), Endeward, V (Dr.); Mitarbeiter: Al-Samir; Förderung: DFG

Originalpublikationen

Amrute-Nayak M, Diensthuber RP, Steffen W, Kathmann D, Hartmann FK, Fedorov R, Urbanke C, Manstein DJ, Brenner B, Tsiavaliaris G. Targeted Optimization of a Protein Nanomachine for Operation in Biohybrid Devices. Angew Chem Int Ed Engl 2010;49(2):312-316

Bintig W, Baumgart J, Walter WJ, Heisterkamp A, Lubatschowski H, Ngezahayo A. Purinergic signalling in rat GFSHR-17 granulosa cells: an in vitro model of granulosa cells in maturing follicles. J Bioenerg Biomembr 2009;41(1):85-94

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;587(Pt 6):1153-1167

Fedorov R, Böhl M, Tsiavaliaris G, Hartmann FK, Taft MH, Baruch P, Brenner B, Martin R, Knölker HJ, Gutzeit HO, Manstein DJ. The mechanism of pentabromopseudilin inhibition of myosin motor activity. Nat Struct Mol Biol 2009;16(1):80-88

Hodgkinson JL, Horsley A, Stabat D, Simon M, Johnson S, da Fonseca PC, Morris EP, Wall JS, Lea SM, Blocker AJ. Three-dimensional reconstruction of the Shigella T3SS transmembrane regions reveals 12-fold symmetry and novel features throughout. Nat Struct Mol Biol 2009;16(5):477-485

Knöll R, Kostin S, Klede S, Savvatis K, Klinge L, Stehle I, Gunkel S, Kötter S, Babicz K, Sohns M, Miocic S, Didie M, Knöll G, Zimmermann WH, Thelen P, Bickeböller H, Maier L, Schaper W, Schaper J, Kraft T, Tschöpe C, Linke WA, Chien KR. A Common MLP (Muscle LIM Protein) Variant Is Associated With Cardiomyopathy. Circ Res 2010;106(4):695-704

Mallinson J, Meissner J, Chang KC. Chapter 2. Calcineurin signaling and the slow oxidative skeletal muscle fiber type. Int Rev Cell Mol Biol 2009;277:67-101

Niederbichler AD, Papst S, Claassen L, Jokuszies A, Steinstraesser L, Hirsch T, Altintas MA, Ipaktchi KR, Reimers K, Kraft T, Vogt PM. Burn-induced organ dysfunction: Vagus nerve stimulation attenuates organ and serum cytokine levels. Burns 2009;35(6):783-789

Radocaj A, Weiss T, Helsby WI, Brenner B, Kraft T. Force-generating cross-bridges during ramp-shaped releases: evidence for a new structural state. Biophys J 2009;96(4):1430-1446

Scholz ME, Meissner JD, Scheibe RJ, Umeda PK, Chang KC, Gros G, Kubis HP. Different roles of H-ras for regulation of myosin heavy chain promoters in satellite cell derived muscle cell culture during proliferation and differentiation. Am J Physiol Cell Physiol 2009;297(4):C1012-1018

Seebohm B, Matinmehr F, Kohler J, Francino A, Navarro-Lopez F, Perrot A, Ozcelik C, McKenna WJ, Brenner B, Kraft T. Cardiomyopathy mutations reveal variable region of myosin converter as major element of cross-bridge compliance. Biophys J 2009;97(3):806-824

Sjöblom M, Singh AK, Zheng W, Wang J, Tuo BG, Krabbenhöft A, Riederer B, Gros G, Seidler U. Duodenal acidity „sensing" but not epithelial HCO3- supply is critically dependent on carbonic anhydrase II expression. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106(31):13094-13099

Walter WJ, Brenner B, Steffen W. Cytoplasmic dynein is not a conventional processive motor. J Struct Biol 2009;DOI: 10.1016/j.jsb.2009.11.011

Abstracts

2009 wurden 11 Abstracts publiziert.

Promotionen

Tripathi, Snigdha: Variable expression of wild type and mutant β-myosin mRNA for different myosin mutations in Familial Hypertrophic Cardiomyopathy. Dr. rer. nat., magna cum laude, LUH

Hallerdei, Janine: Beteiligung der Carboanhydrase-Isoenzyme IV, IX und XIV an H+- oder HCO3- - gekoppelten Transportprozessen, untersucht an Skelettmuskelfasern von Carboanhydrase-knockout Mäusen. Dr. rer. nat., magna cum laude, LUH

Becker, Tilman (Dr. med. dent.): Die Carboanhydras en IV, IX und XIV im Skelettmuskel – Untersuchungen an Carboanhydrase-IV- und XIV-Doppel-knockout Mäusen zu ihrer möglichen Rolle bei der elektromechanischen Kopplung

Wissenschaftspreise

Institut f. Molekular- und Zellphysiologie: Lehrpreis der MHH bestes Modul des 2. Studienjahres im Modellstudiengang

Brenner, B: Lehrpreis der Studierendenschaft für 2. Studienjar

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Brenner, B: Gutachter für DFG, MRC UK, diverse Zeitschriften

Kraft, T: Gutachter für DFG und diverse Zeitschriften

Steffen, W: Gutachter für diverse Zeitschriften

Gros, G: Gutachter bei Akkreditierung von biomedizinisch orientierten Studiengängen. Referent für diverse Forschungsförderungsorganisationen und Zeitschriften.

Meißner, J: Referent für diverse Zeitschriften

Institut für Neurophysiologie

Direktor: Prof. Dr. Christoph Fahlke
Tel.: 0511 / 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 pathologischen 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

Modulation des neuronalen Wachstums und der synaptischen Plastizität durch serotonerge Signalwege

Der Neurotransmitter Serotonin (5-HT) spielt bei der Regulation vieler verschiedener Vorgänge im Gehirn eine wichtige Rolle. Vor kurzem konnten wir zeigen, dass der 5-HT4 Serotoninrezeptor nicht nur an das heterotrimere Gs Protein gekoppelt ist sondern auch an das G13 Protein. Die Aktivierung dieses Signalwegs resultiert aus einer über RhoA vermittelten Modulation der Gentranskription und aus einer Reorganisation des Aktinzytoskeletts. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass der Serotoninrezeptor 5-HT7 das heterotrimere G12 Protein aktivieren kann, was zu einer selektiven Aktivierung der kleinen GTPase Cdc42 führt. Die Agonist-abhängige Aktivierung des 5-HT7 Rezeptors induziert über den Cdc42 vermittelten Signalweg eine ausgeprägte Bildung von Filopodien. Aktuell beschäftigen wir uns mit der Frage, ob diese Serotonin-vermittelten morphologischen Veränderungen eine direkte Auswirkung auf die Synaptogenese und synaptische Plastizität haben können.

Modulation der neuronalen Morphologie und synaptischen Aktivität durch Aktivierung des 5-HT7/G12 Signalweges

In dieser Studie untersuchten wir den Einfluss des 5-HT7/G12 Signalwegs auf morphologische Veränderungen in hippokampalen Neuronen. Wir verglichen die Anzahl der synaptischen Cluster, die Anzahl der Spines sowie die Anzahl der dendritischen Filopodien in Neuronen, die mit dem 5-HT7 Agonisten 5-CT behandelt wurden. Als Kontrolle wurden unbehandelte Neuronen verwendet. Diese Studie zeigt eine signifikante Erhöhung der Dichte der synaptischen Cluster, der Anzahl der Spines sowie der Anzahl der Filopodien bei Aktivierung des 5-HT7 Rezeptors und liefert so einen Hinweis darauf, dass der 5-HT7/G12 Signalweg nicht nur das Wachstum der Neuriten unterstützt sondern auch die Synaptogenese. Um die Beteiligung des Galpha12 Proteins im 5-HT7 vermittelten Signalweg zu verifizieren, untersuchten wir die morphologischen Veränderungen in primären hippokampalen Neuronen aus G12 knock-out Mäusen. Diese Experimente zeigen im Vergleich zu den Kontrollmäusen, dass für die G12 knock-out Tiere schon unter basalen Bedingungen eine signifikante Verringerung in der Anzahl der Synapsen, der Spines sowie der Filopodien auftritt. Beachtenswert war

der Befund, dass bei der Stimulation des 5-HT7 Rezeptors mit spezifischen Agonisten nur die Kontroll-Neurone eine wesentliche Erhöhung der Zahl der Spines und Synapsen zeigten. Diese Ergebnisse weisen stark darauf hin, dass dem G12 Protein bei der Regulation der Morphologie und der Synaptogenese eine wichtige Rolle zukommt.

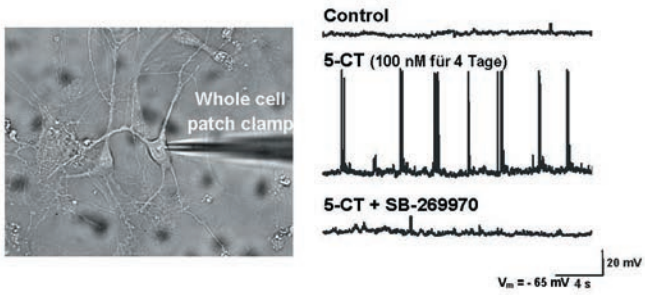


Abb. 1: Morphologische Analysen hippokampaler Neurone. Aktivierung des 5-HT7 Rezeptors mit 5-CT führt zu einer signifikanten Erhöhung der Dichte der synaptischen Cluster und der Anzahl der Spines. Der 5-HT7 Antagonist SB269970 blockiert den beobachteten Effekt komplett und demonstriert damit die spezifische Rolle des 5-HT7 Rezeptors. Diese Ergebnisse zeigen, dass der 5-HT7/G12 Signalweg nicht nur das Wachstum der Neurite unterstützt, sondern auch die Synaptogenese ansteuert.

Da die Stimulation des 5-HT7/G12 Signalwegs die Synaptogenese verstärkt, wollten wir testen, ob die synaptische Aktivität dadurch auch beeinflusst wird. Dafür wurde die spontane synaptische Aktivität primärer hippokampaler Neurone durch die patch-clamp Methode analysiert. Die Resultate zeigen einen signifikanten Anstieg sowohl in der EPSP- als auch in der Aktionspotential-Frequenz in den mit 5-HT7 Agonisten behandelten Zellen. Der spezifische 5-HT7 Antagonist SB269970 blockierte den beobachteten Effekt komplett und demonstriert damit die spezifische Rolle des 5-HT7 Rezeptors. Diese Ergebnisse liefern einen starken Beleg dafür, dass die Aktivierung des 5-HT7/G12 Signalwegs zu einer Erhöhung der synaptischen Aktivität führt.

5-HT7/G12 Signalweg und Modulation der synaptischen Plastizität in intakten neuronalen Netzwerken

Nach den Analysen in primären Kulturen wurde untersucht, ob sich diese Ergebnisse auch in in vivo ähnlichen Bedingungen wiederholen lassen. Dafür etablierten wir organotypische Schnittkulturen aus dem Hippokampus der juvenilen Maus. Für die morphologische Analyse nutzten wir ein 3D Rekonstruktionsverfahren, das ermöglichte, die geometrischen Parameter der dendritischen Spines von konfokal aufgenommenen Bildern auszuwerten. Die Ergebnisse dieser Versuche zeigten auch in organotypischen Kulturen eine signifikante Erhöhung der Dichte dendritischer Spines nach der Stimulation des 5-HT7 Rezeptors.

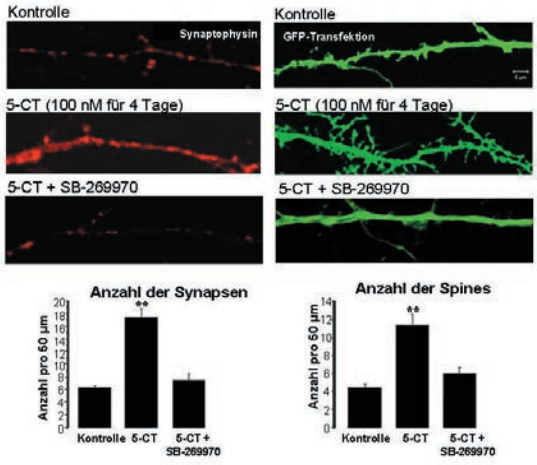


Abb. 2: Elektrophysiologische Messungen in hippokampalen Neuronen. Die hippokampalen Neurone wurden mit dem 5-HT7 Rezeptor Agonist 5-CT für 4 Tage inkubiert. Danach wurde die spontane synaptische Aktivität durch die patch-clamp Methode analysiert. Die Untersuchungen in den mit 5-CT behandelten Zellen zeigten einen signifikanten Anstieg sowohl in der EPSP- als auch in der Aktionspotential-Frequenz. Diese Ergebnisse demonstrieren, dass die Aktivierung des 5-HT7/G12 Signalwegs zu einer Erhöhung der synaptischen Aktivität führt.

Um die mögliche Modulation der synaptischen Aktivität durch den 5-HT7/G12 Signalweg im Kontext intakter neuronalen Netzwerken zu untersuchen, nahmen wir die postsynaptischen Ströme aus der CA3 Region des Hippokampus auf. Die Amplitude der mPSCs nach einer chronischen Stimulation des 5-HT7 Rezeptors war deutlich erhöht. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass 5-HT7 Rezeptoraktivierung zu erhöhter synaptischer Transmission führt. Als nächstes haben wir getestet, ob die synaptische Plastizität durch Stimulation des 5-HT7/G12 Signalweges auch berührt ist. Dafür untersuchten wir die Langzeitpotenzierung (LTP) in organotypischen Kulturen. Bemerkenswert war bei diesen Messungen der Befund, dass nach der Stimulation des 5-HT7/G12 Signalwegs die Neurone eine signifikant erhöhte basale Erregbarkeit aufweisen. Untersuchungen der LTP zeigten auch die wesentliche Verringerung des Signals nach der 5-HT7 Rezeptorstimulation. Eine logische Erklärung für diese Beobachtung ist, dass die durch die Aktivierung des 5-HT7/G12 Signalwegs ausgelöste Erhöhung der basalen Erregbarkeit der Neurone zu einer relativen Verminderung der maximalen LTP Amplitude führt.

All diese Ergebnisse wurden in Neuronen beobachtet, die aus juvenilen Mäusen (P2 bis P12) isoliert wurden. Zur unseren Überraschung zeigten die Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchungen und der Verhaltensexperimente in erwachsenen Tieren, die mit dem 5-HT7 Antagonisten behandelt waren, keine bedeutsamen Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe. Diese Befunde lassen sich darauf zurückführen, dass die Expression von 5-HT7 und G12 Proteinen im Hippocampus während der Entwicklung signifikant verringert ist.

Diese Ergebnisse zeigen, dass Serotonin, zusätzlich zu seiner klassischen Rolle als Neurotransmitter, eine prominente Rolle bei der Regulation der neuronalen Zytoarchitektur und der synaptischen Plastizität spielt. Diese Effekte sind insbesondere in den juvenilen Tieren ausgeprägt, d.h. zu einem Zeitpunkt, bei dem der funktionelle Einfluss der synaptischen Reifung besonders stark ist.

Projektleitung: Evgeni Ponimaskin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Prof. Dr.Tatyana Voyno-Yasenetskaya University of Illinois College of Medicine Department of Pharmacology Prof. Dr. Aline Dumuis CNRS UPR 9023 CCIPE (Centre CNRS-INSERM de Pharmacologie-Endocrinologie) Montpellier, France Prof. Dr. Melitta Schachner Zentrum für Molekulare Neurobiologie Universität Hamburg; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Funktion neuronaler Glutamat-Transporter

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

Molekulare Mechanismen von ClC 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 Glutamattransporters

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

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. Channel-like slippage modes in the human anion/proton exchanger ClC-4. J Gen Physiol 2009;133(5):485-496

Bannister RA, Papadopoulos S, Haarmann CS, Beam KG. Effects of inserting fluorescent proteins into the alpha1S II-III loop: insights into excitation-contraction coupling. J Gen Physiol 2009;134(1):35-51

Guseva D, Angelov DN, Irintchev A, Schachner M. Ablation of adhesion molecule L1 in mice favours Schwann cell proliferation and functional recovery after peripheral nerve injury. Brain 2009;132(Pt 8):2180-2195

Katagihallimath N, Mehanna A, Guseva D, Kleene R, Schachner M. Identification and validation of a Lewis(x) glycomimetic peptide. Eur J Cell Biol 2010;89(1):77-86

Kleefuss-Lie A, Friedl W, Cichon S, Haug K, Warnstedt M, Alekov A, Sander T, Ramirez A, Poser B, Maljevic S, Hebeisen S, Kubisch C, Rebstock J, Horvath S, Hallmann K, Dullinger JS, Rau B, Haverkamp F, Beyenburg S, Schulz H, Janz D, Giese B, Muller-Newen G, Propping P, Elger CE, Fahlke C, Lerche H. CLCN2 variants in idiopathic generalized epilepsy. Nat Genet 2009;41(9):954-955

Kvachnina E, Dumuis A, Wlodarczyk J, Renner U, Cochet M, Richter DW, Ponimaskin E. Constitutive Gs-mediated, but not G12-mediated, activity of the 5-hydroxytryptamine 5-HT7(a) receptor is modulated by the palmitoylation of its C-terminal domain. Biochim Biophys Acta 2009;1793(11):1646-1655

Malin D, Sonnenberg-Riethmacher E, Guseva D, Wagener R, Aszodi A, Irintchev A, Riethmacher D. The extracellular-matrix protein matrilin 2 participates in peripheral nerve regeneration. J Cell Sci 2009;122(Pt 7):995-1004

Manzke T, Dutschmann M, Schlaf G, Mörschel M, Koch UR, Ponimaskin E, Bidon O, Lalley PM, Richter DW. Serotonin targets inhibitory synapses to induce modulation of network functions. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2009;364(1529):2589-2602

Neher RA, Mitkovski M, Kirchhoff F, Neher E, Theis FJ, Zeug A. Blind source separation techniques for the decomposition of multiply labeled fluorescence images. Biophys J 2009;96(9):3791-3800

Riazuddin S, Anwar S, Fischer M, Ahmed ZM, Khan SY, Janssen AG, Zafar AU, Scholl U, Husnain T, Belyantseva IA, Friedman PL, Riazuddin S, Friedman TB, Fahlke C. Molecular basis of DFNB73: mutations of BSND can cause nonsyndromic deafness or Bartter syndrome. Am J Hum Genet 2009;85(2):273-280

Ribes S, Ebert S, Regen T, Czesnik D, Scheffel J, Zeug A, Bunkowski S, Eiffert H, Hanisch UK, Hammerschmidt S, Nau R. Fibronectin stimulates Escherichia coli phagocytosis by microglial cells. Glia 2009;58(3):367-376

Saint-Martin C, Gauvain G, Teodorescu G, Gourfinkel-An I, Fedirko E, Weber YG, Maljevic S, Ernst JP, Garcia-Olivares J, Fahlke C, Nabbout R, LeGuern E, Lerche H, Poncer JC, Depienne C. Two novel CLCN2 mutations accelerating chloride channel deactivation are associated with idiopathic generalized epilepsy. Hum Mutat 2009;30(3):397-405

Shi Y, Chen C, Lisewski U, Wrackmeyer U, Radke M, Westermann D, Sauter M, Tschöpe C, Poller W, Klingel K, Gotthardt M. Cardiac deletion of the Coxsackievirus-adenovirus receptor abolishes Coxsackievirus B3 infection and prevents myocarditis in vivo. J Am Coll Cardiol 2009;53(14):1219-1226

Weigel A, Schild D, Zeug A. Resolution in the ApoTome and the confocal laser scanning microscope: comparison. J Biomed Opt 2009;14(1):014022

Woehler A, Ponimaskin EG. G protein - mediated signaling: same receptor, multiple effectors. Curr Mol Pharmacol 2009;2(3):237-248

Abstracts

2009 wurden 11 Abstracts publiziert.

Promotionen

Erick Miranda Laferte: Functions of the Src homology 3 and guanylate kinase domains of the ß-subunit of voltage-gated calcium channel

Ivana Shcherbyna: Functional characterization of a glutamate tarnsporter from Escherichia coli

Magister

Sonja Sybille Schäfer (Prof. Dr.): Untersuchungen zum funerären Motivrepertoire zweier Gräber aus der 26. Dynastie in der Oase Bahria

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Christoph Fahlke (Prof. Dr.): Sprecher der DFG Forschergruppe FOR 45O, Gutachter für DFG und diverse Zeitschriften.

Evgeni Ponimaskin: Gutachter für DFG und diverse Zeitschriften.

Patricia Hidalgo: 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, der DFG-Forschergruppe „Molekulare Mechanismen der Zellmotilität" und des EU-Verbundprojekts „Molecular Motors-based Nanodevices" gefördert werden. Ziel der am Institut für Biophysikalische Chemie durchgeführten Arbeiten ist es ein besseres Verständnis der dynamischen Wechselwirkung von Motorproteinen und ihren Bindungspartnern. 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 vererbbaren 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, verschieden Formen von Immunschwäche, Störungen der Sinnesorgane, die zu Blindheit und Taubheit führen, und das ungebremste Zellwachstum bei Krebs.

Seit 2005 stehen zusätzlich Untersuchungen von Protein-Wirkstoff-Komplexen im Mittelpunkt der Forschungsaktivitäten. Diese Arbeiten haben u. a. zur Aufklärung der 3D-Struktur von mehreren Myosin-Wirkstoffkomplexen geführt. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Françoise H. Routier (Institut für Zelluläre Chemie) haben wir den Reaktionsmechanismus des potentiellen Zielproteins UDP-Galactopyranose-Mutase aus dem humanpathogenen Parasiten Leishmania major aufgeklärt. Der Wirkstoff Melophlin A wurde in einer Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Herbert Waldmann (Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, Dortmund) als Inhibitor von Dynaminen identifiziert. Am Beispiel der Myosinmotordomäne und der Dynamin GTPasen untersuchen wir allosterisches Verhalten innerhalb und zwischen einzelnen Proteindömänen, sowie den Mechanismus der energetischen Kopplung zwischen allosterischer Bindungsstelle und aktivem Zentrum. Den Einfluss von Wirkstoffen auf Protein-Protein Interaktionen untersuchen wir mit Hilfe der Selbstassemblierung von Dynamin- und Aktinisoformen, am Beispiel der Assemblierung eines funktionellen MAPK-Kaskade-Signalkomplexes und Aufklärung seiner Struktur und Dynamik in Abhängigkeit vom Aktivierungszustand der Partnerproteine (Kooperation mit Prof. Matthias Gaestel, Inst. für Physiologische Chemie), und mit Hilfe der von Cyclin A:Cdk2: p27 gebildeten trimeren Komplexen (Kooperation mit Prof. Nisar Malek, Inst. für Molekularbiologie).

Die methodische Schwerpunkte, die auch durch eine entsprechende apparative Ausstattung im Laborbereich abgesichert sind, bilden: Röntgenkristallstrukturanalyse, zeitaufgelöste CD-, UV/VIS- und Fluoreszenz Spektroskopie, Einzelmolekülmikroskopie, 5D-Lebendzellmikroskpie, hydrodynamische Methoden, Kalorimetrie und Computermodellierung von Proteinen.

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

Forschungsprojekte

Funktionelle Charakterisierung von unkonventionellen Myosinmotoren

In früheren Arbeiten haben wir die katalytische Effizienz, Geschwindigkeit, Prozessivität und Bewegungsrichtung von Myosinmotoren aus dem Modellorganismus Dictyostelium discoideum gezielt verändert, um zu zeigen welche molekularen Mechanismen der Umwandlung von chemischer Energie in Kraft und Bewegung zugrunde liegen. Im Rahmen des aktuellen Projekts untersuchen wir die Eigenschaften von menschlichen Myosinisoformen, mit dem Ziel die Zusammenhänge von Myosin-abhängigen Transportprozessen und chemischen Signaltransduktionsprozessen aufzuklären. Es ist uns bisher im Rahmen des neuen Projekts gelungen menschliche Myosine der Klassen 2, 5, 7 und 18 in rekombinanter Form zu produzieren. Die rekombinanten menschlichen Myosinisoformen bewegten Aktinfilamente in einem in vitro Motilitätsassay, wodurch es uns möglich war zusätzlich zur Kinetik der ATPase-Reaktion auch die Motoreigenschaften der verschiedenen Myosine im Detail zu Untersuchen. Die Untersuchungen konnten auch auf Splice-Varianten und Myosine mit Mutationen in der Kopfdomäne ausgeweitet werden. Mit der erfolgreichen Untersuchung der funktionellen und strukturellen Eigenschaften dieser molekularen Motoren und haben wir wesentliche Voraussetzungen zur Aufklärung ihrer physiologischen Bedeutung für Transport, Kommunikation, Differenzierung und Organogenese erfüllt. Außerdem ermöglichen uns diese Vorarbeiten auch die Entwicklung therapeutischer Anwendungen mit Myosinen als pharmakologischen Zielproteinen.

Im Rahmen von Zusammenarbeiten mit Kollegen in Boston, Dresden, Hannover, Münster und San Diego ist es uns gelungen eine Reihe von Wirkstoffen zu identifizieren, welche die Eigenschaften einzelner Myosinisoformen spezifisch verändern. Bei der Mehrzahl der Wirkstoffe handelt es sich um Naturstoffe, die eine allosterische Aktivierung oder Hemmung der Motoraktivität von Myosinen der Klassen 1, 2, 5, und 9 verursachen. Zusätzlich zu den verschieden Klassen von Aktivatoren und Inhibitoren haben wir eine Substanz gefunden, die als potentes pharmakologisches Chaperon für ♌-kardiales Myosin wirkt. Pharmakologische Chaperone sind kleine Moleküle, die in der Regel ein bereits gefaltetes Protein durch Bindung an eine spezifische Stelle stabilisieren und es dadurch gegen thermische Denaturierung und proteolytischen Abbau schützen. Interessanterweise bindet die Substanz nicht, wie die große Mehrzahl der bekannten pharmakologische Chaperone, am aktiven Zentrum, sondern an einer etwa 5 nm entfernten Stelle in der Myosinmotordomäne. Die Aufklärung der Struktur des Myosin-Wirkstoffkomplexes und molekulardynamische Untersuchungen seiner Eigenschaften versprechen allgemein gültige Erkenntnisse über die Bindung und den Wirkmechanismus kleiner Chaperon-Moleküle zu liefern. Dies ist von Bedeutung, da pharmakologische Chaperone ganz allgemein ein erhebliches Potential für therapeutische Anwendungen haben. Offensichtliche Beispiele sind Protein-Fehlfaltungserkrankungen wie Amyloidosen, Mukoviszidose, zystische Fibrose, Parkinson, Alzheimer und Amyotrophe Lateralsklerose. Auch im Fall der Phenylketonurie sind Mutationen im Gen, das die Phenylalanin-Hydroxylase kodiert für die Instabilität dieses Enzyms verantwortlich. In diesem Fall hat sich in jüngster Zeit herausgestellt, dass die bereits seit längerem etablierte, erfolgreiche Behandlung einer Untergruppe von Patienten mit hohen Dosen von Tetrahydrobiopterin auf der Wirkung dieser Substanz als pharmakologisches Chaperon beruht.

Ein weiterer potentieller Einsatzbereich von kleinen Chaperon-Molekülen ist ihre Verwendung in einem in vitro Kontext. Proteine sind als Biopharmazeutika hoch spezifisch und wirksam, aber sowohl bei der Herstellung wie auch während der Lagerung vergleichsweise instabil. Der Einsatz pharmakologischer Chaperone bei Herstellung und Lagerung von Biopharmazeutika verspricht dieses Problem zu lösen. Der in vitro Einsatz von kleinen Chaperon-Molekülen ist ein zentrales Thema in einem weiteren, von der Europäischen Union geförderten Forschungsprojekt (s.u.).

Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Coluccio, Lynne M (Dr.) Boston Biomedical Research Inst., Boston, USA; Ikebe, Mitsuo (Prof. Dr.) University of Massachusetts, Worcester, USA; Geeves, Michael A. (Prof. Dr.) University of Kent, UK; Raunser Stefan (Dr.), MPI für Molekulare Physiologie, Dortmund; Mannherz, Hans-Georg (Dr.), MPI für Molekulare Physiologie, Dortmund; Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Institut für Molekular- und Zellphysiologie; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Struktur und Funktion von Dynamin

Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Eschenburg, Susanne (Dr.), MPI für Molekulare Physiologie, Dortmund; Reubold, Thomas (Dr.), MPI für Molekulare Physiologie, Dortmund; Förderung: DFG (FOR 629 „Molekulare Mechanismen zellulärer Motilität")

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

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

Charakterisierung der Aktomyosinbindungsstelle

Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Raunser Stefan (Dr.), MPI für Molekulare Physiologie, Dortmund; Mannherz, Hans-Georg (Dr.), MPI für Molekulare Physiologie, Dortmund

Funktionelle Charakterisierung von unkonventionellen Myosinmotoren

Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Geeves, Michael A. (Prof. Dr.) University of Kent, UK; Förderung: DFG (FOR 629 „Molekulare Mechanismen zellulärer Motilität")

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

Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Geeves, Michael A. (Prof. Dr.) University of Kent, UK; Förderung: DFG (FOR 629 „Molekulare Mechanismen zellulärer Motilität

Molecular Motors-based Nanodevices

Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Nicolau, Dan V. (Prof. Dr.) The University of Liverpool, UK; Bastiaens, J. J. J. (Senior Director) Philips Research Europe, Eindhoven, Niederlande; Montelius Lars (Prof. Dr.) Lund University, Schweden; Burrage, Kevin (Prof. Dr.) Oxford University, UK; Förderung: EU

Zellzyklusabhängige Funktionen von Klasse 1 Myosinen

Projektleitung: Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Geeves, Michael A. (Prof. Dr.) University of Kent, UK.; Förderung: DFG-Sachbeihilfe

Rebirth Area B -Basic Mechanisms of Tissue Formation

Projektleitung: Furch, Marcus (Dr.); Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Martin, Ulrich (Prof. Dr.), HTTG-Chirurgie; Gruh, Ina (Dr.), LEBAO; Kalesse, Markus (Prof. Dr.) Leibniz-Universität-Hannover; Malek, Nisar (Prof. Dr.) Inst. für Molekularbiologie; Gaestel, Matthias (Prof. Dr.) Inst. für Physiologische Chemie; Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Institut für Molekular- und Zellphysiologie; Förderung: DFG

Charakterisierung der molekularen Interaktion zwischen VASP, Forminen und ihren akzessorischen Proteinen bei der Ausbildung von Filopodien

Projektleitung: Faix, Jan (PD Dr.); Kooperationspartner: Dr. Klemens Rottner (HZI Braunschweig), Prof. Dr. Theresia Stradal (HZI Braunschweig), Prof. Dr. John Victor Small (IMBA, Wien), Prof. Michael Schleicher (LMU München), Prof. Dr. Hans-Georg Mannherz (Bochum); Förderung: DFG (FOR 629 „Molekulare Mechanismen zellulärer Motilität"

Neue Funktionen von Untereinheiten des SCAR/WAVE-Komplexes bei der Regulation der Aktindynamik

Projektleitung: Faix, Jan (PD Dr.); Kooperationspartner: Rottner Klemens (Dr.) HZI Braunschweig), Jänsch, Lothar (Dr.) HZI Braunschweig, Stradal, Theresia (Dr.) HZI Braunschweig und Small, John Victor (Dr.) IMBA, Wien, Österreich; Förderung: DFG

Analysis of cytoskeleton dynamics during phagocytosis and cell migration

Projektleitung: Faix, Jan (PD Dr.); Kooperationspartner: Weber, Igor (Prof. Dr.) Rudjer-Boskovic-Institut, Zagreb, Kroatien; Förderung: DAAD

Wechselwirkung von halogenierten Alkaloiden mit Myosinmotoren

Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.) und Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Gutzeit, Herwig O. (Prof. Dr.) TU Dresden; Knölker, Hans-Joachim (Prof. Dr.) TU Dresden; Fenical, William (Prof. Dr.) Scripps Institution of Oceanography, UCSD, San Diego; Kalesse, Markus (Prof. Dr.) Leibniz-Universität-Hannover; Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Institut für Molekular- und Zellphysiologie; Förderung: DFG, Industriemittel und FCI

Struktur und Funktion hexamerer DNA-Helikasen

Projektleitung: Alves J. (Prof.Dr.); Kooperationspartner: Reuter, Monika (PD Dr.) Charité, Berlin; Sonnenberg, Jochen (Dr.) Institut für Biochemische Forschung und Analytik, Hannover

Originalpublikationen

Amrute-Nayak M, Diensthuber RP, Steffen W, Kathmann D, Hartmann FK, Fedorov R, Urbanke C, Manstein DJ, Brenner B, Tsiavaliaris G. Targeted Optimization of a Protein Nanomachine for Operation in Biohybrid Devices. Angew Chem Int Ed Engl 2010;49(2):312-316

Breitsprecher D, Kiesewetter AK, Linkner J, Faix J. Analysis of actin assembly by in vitro TIRF microscopy. Methods Mol Biol 2009;571:401-415

Duppatla V, Bodda C, Urbanke C, Friedhoff P, Rao DN. The C-terminal domain is sufficient for endonuclease activity of Neisseria gonorrhoeae MutL. Biochem J 2009;423(2):265-277

Fedorov R, Böhl M, Tsiavaliaris G, Hartmann FK, Taft MH, Baruch P, Brenner B, Martin R, Knölker HJ, Gutzeit HO, Manstein DJ. The mechanism of pentabromopseudilin inhibition of myosin motor activity. Nat Struct Mol Biol 2009;16(1):80-88

Hotulainen P, Llano O, Smirnov S, Tanhuanpää K, Faix J, Rivera C, Lappalainen P. Defining mechanisms of actin polymerization and depolymerization during dendritic spine morphogenesis. J Cell Biol 2009;185(2):323-339

Knoth T, Warburg K, Katzka C, Rai A, Wolf A, Brockmeyer A, Janning P, Reubold TF, Eschenburg S, Manstein DJ, Hubel K, Kaiser M, Waldmann H. The Ras Pathway Modulator Melophlin A Targets Dynamins. Angew Chem Int Ed Engl 2009;48(39):7240-7245

Lai FP, Szczodrak M, Oelkers JM, Ladwein M, Acconcia F, Benesch S, Auinger S, Faix J, Small JV, Polo S, Stradal TE, Rottner K. Cortactin promotes migration and platelet-derived growth factor-induced actin reorganization by signaling to Rho-GTPases. Mol Biol Cell 2009;20(14):3209-3223

Martin R, Jager A, Bohl M, Richter S, Fedorov R, Manstein DJ, Gutzeit HO, Knolker HJ. Total Synthesis of Pentabromo- and Pentachloropseudilin, and Synthetic Analogues-Allosteric Inhibitors of Myosin ATPase. Angew Chem Int Ed Engl 2009;DOI: 10.1002/anie.200903743

Pingoud V, Wende W, Friedhoff P, Reuter M, Alves J, Jeltsch A, Mones L, Fuxreiter M, Pingoud A. On the divalent metal ion dependence of DNA cleavage by restriction endonucleases of the EcoRI family. J Mol Biol 2009;393(1):140-160

Szczepek M, Mackeldanz P, Moncke-Buchner E, Alves J, Krüger DH, Reuter M. Molecular analysis of restriction

endonuclease EcoRII from Escherichia coli reveals precise regulation of its enzymatic activity by autoinhibition. Mol Microbiol 2009;72(4):1011-1021

Übersichtsarbeiten

Faix J, Breitsprecher D, Stradal TE, Rottner K. Filopodia: Complex models for simple rods. Int J Biochem Cell Biol 2009;41(8-9):1656-1664

Abstracts

2009 wurden 18 Abstracts publiziert.

Promotionen

Ralph P. Diensthuber (Dr. rer. nat.): Struktur-Funktionsanalyse prozessiver und nicht-prozessiver Myosine

Natalie Naue (Dr. rer. nat.): Protein-protein interactions at the replication fork of E. coli

Diplome

Michael Radke: Interaction of myosin motor domains from different classes with small molecule effectors

Bachelor

Mania Ackermann: Zielgerichtete Mutagenese an unkonventionellen Myosinen

Christine Hinz: Mutagenese an der Motordomäne Myosin IC

Carola Gregor: Untersuchung der Wechselwirkung von EMD 57033 mit der Motordomäne von ß-Myosin"

Olga Sphigelman: Untersuchung der Wechselwirkung zwischen der DNA Polymerase III und dem Einzelstrang-DNA bindenden Protein aus E. coli mit Hilfe von zielgerichteter Mutagenese

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 Myophaties (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, die Studienstiftung des Deutschen Volkes und die Netherlands Organisation for Scientific Research (NWO)

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

Curth, Ute (PD Dr.): Acta Crystallographica Section D, Nucleic Acids Research, Biotechnology and Biological Sciences Research Council

Patente

D.J. Manstein, R. Fedorov, G. Tsiavaliaris, H.-J. Knölker, R. Martin, J. Kirst, H. O. Gutzeit, M. Böhl, M. Furch:Means for treating myosin-related diseases"(WO/2009/065600), International Application No.: PCT/EP2008/009891; Publication Date: 28.05.2009

Forschungseinrichtung: Strukturanalyse

Direktor: Prof. Dr. Dietmar Manstein
Tel.: 0511/532-3700 • E-Mail: manstein.dietmar@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/lasermicrosopy.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 Fordergrund 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.

Da die Geschwindigkeit der Sequenzierung ganzer Genome die Möglichkeiten der Sequenzierungszentren bei weitem übertrifft die Sequenz zu annotieren und die Funktion der Genprodukte zu beschreiben, besteht im „postgenomischen Zeitalter" ein großer Bedarf nach schnellen und effizienten Methoden, die es erlauben sowohl die Struktur wie auch die Funktion neuer Genprodukte experimentell zu bestimmen. Weitere Herausforderungen bei der Bestimmung der Funktion einzelner Genprodukte ergeben sich aus der Tatsache, dass posttranslationale Modifikationen und die Wechselwirkung mit anderen Proteinen und eine Vielzahl von Naturstoffen, die Bestandteile unserer täglichen Nahrung sind, die Funktion vieler Genprodukte in erheblichem Maß beeinflussen. Deshalb müssen neue Wege gefunden werden, die neben gentechnischen Verfahren zur gezielten Ausschaltung von Genen, Aufschluss über die Funktion von Genprodukten und die Bedeutung von Wechselwirkungen zwischen Proteinen geben können.

In diesem Zusammenhang spielt die Wirkstoffforschung in Kombination mit strukturbiologischen Ansätzen und molekularen Simulationsmethoden eine wichtige Rolle. Strukturbiologische Versuchsreihen mit einer Vielzahl von Verbindungen stellen einen wichtigen Teil eines jeden Wirkstoffforschungsprogramms dar. Der zusätzliche Einsatz molekularer Simulationsmethoden kann die Suche nach neuen Wirkstoffen und die gezielte Verbesserung bekannter Leitstrukturen erleichtern und beschleunigen.

Für unsere Untersuchungen produzieren wir rekombinante Enzyme und Proteinkomplexe in Mengen von 1 – 1000 mg. Sowohl bakterielle wie auch eukaryontische Expressionssysteme kommen hierbei zum Einsatz. Ob die erzeugten Proteine die gewünschten und erwarteten Eigenschaften besitzen, können wir mit verschiedenen biochemischen, biophysikalischen und zellbiologischen Methoden bestimmen.

Die methodische Schwerpunkte der Forschungseinrichtung bilden, neben der 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 Proteindynamik und Enzym-Liganden Wechselwirkungen.

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

Im Rahmen der Umgestaltung und Neuausrichtung der Forschungseinrichtung für Strukturanalyse werden im Gebäude I04 in der Zeit von März bis Dezember 2010 umfangreiche Bauarbeiten durchgeführt. Hierdurch kann es zu kurzen Unterbrechungen in der Verfügbarkeit des Röntgendiffraktometers kommen. Die Kristallisationsprojekte können aber – auch während die Bauarbeiten in den umliegenden Räumen stattfinden – in nahezu normalem Umfang durchgeführt werden.

Selected Publications

Martin, R., Jäger, A., Böhl, M., Richter, S., Fedorov, R., Manstein, D.J., Gutzeit, H.O. and Knölker, H.J. Total synthesis of pentabromo- and pentachloropseudilin, and synthetic analogues – allosteric inhibitors of myosin ATPase. Angew Chem Int Ed Engl 48, 8042-8046 (2009)

Knoth, T.; Warburg, K.; Katzka, C.; Rai, A.; Wolf, A.; Brockmeyer, A.; Janning, P.; Reubold, T. F.; Eschenburg, S.; Manstein, D. J.; Hubel, K.; Kaiser, M.; Waldmann, H. The Ras Pathway Modulator Melophlin A Targets Dynamins. Angew Chem Int Ed Engl 48, 7240-7245 (2009)

Fedorov, R.; Böhl, M.; Tsiavaliaris, G.; Hartmann, F. K.; Taft, M. H.; Baruch, P.; Brenner, B.; Martin, R.; Knölker, H.-J.; Gutzeit, H. O.; Manstein, D. J. The mechanism of pentabromopseudilin inhibition of myosin motor activity. Nat. Struct. Mol. Biol. 16, 80-88 (2009)

Kim, Y.J., Chizhov, I. & Engelhard, M. Functional expression of the signaling complex sensory rhodopsin II/transducer II from Halobacterium salinarum in Escherichia coli. Photochem Photobiol 85, 521-528 (2009)

Duppatla, V., Bodda, C., Urbanke, C., Friedhoff, P. & Rao, D.N. The C-terminal domain is sufficient for endonuclease activity of Neisseria gonorrhoeae MutL. Biochem J. 423, 265-277 (2009)

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) inklusive REBIRTH, Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) inklusive IFB, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Kommission der Europäischen Union, Brüssel

Forschungsprojekte

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

Der Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM) ist eine Erkrankung des Kohlenhydratstoffwechsels, welche durch die progrediente Zerstörung der insulinproduzierenden ß-Zellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas gekennzeichnet ist. Der T1DM wird durch eine Autoimmunreaktion ausgelöst, welche die insulinproduzierenden ß-Zellen des Pankreas zerstört. Der T1DM tritt beim Menschen vom Kindsalter bis zum jungen Erwachsenenalter auf, später wird das Auftreten seltener. Die Stoffwechsellage eines Typ-1-Diabetikers kann durch eine Insulinsubstitution behandelt werden. Allerdings ist eine Wiederherstellung der ß-Zellmasse nach heutigem Kenntnisstand nicht möglich. Daraus resultiert für den Typ-1-Diabetiker eine lebenslange Abhängigkeit von regelmäßigen Insulingaben, die in Form von Injektionen erfolgt. In der Regel ist keines der gegenwärtigen Substitutionsverfahren mit Insulin, Insulinanaloga und Insulinpumpen in der Lage, die Stoffwechsellage dauerhaft zu normalisieren, so dass die Entwicklung von Spätkomplikationen nicht verhindert werden kann. Besonders im Hinblick auf die hohe Prävalenz innerhalb der Gesamtbevölkerung und die Kosten durch diese chronische Erkrankung besitzen Therapiekonzepte des T1DM mittels einer Zellersatztherapie eine enorme Bedeutung. Die Therapie des T1DM kann nicht ausschließlich durch Transplantation von humanen Spenderpankreata durchgeführt werden, da die Anzahl geeigneter Spenderorgane limitiert ist. Daher ist ein artifizielles Organsystem aus so genannten Surrogatzellen, die über die wesentlichen Charakteristika endokriner ß-Zellen verfügen, von großem medizinischem Interesse.

Die Differenzierung von embryonalen Stammzellen in insulinproduzierende Surrogatzellen könnte die Probleme der begrenzten Verfügbarkeit von Spenderpankreata beheben. Die Voraussetzung ist, dass es in vitro gelingt, aus Stammzellen Surrogatzellen zu erzeugen, welche die entscheidenden Charakteristika von ß-Zellen aufweisen. Das Ziel dieses Projekts war die Entwicklung eines Differenzierungsprotokolls, das verlässlich insulinproduzierende Surrogatzellen aus ES-Zellen generiert. Dieses Protokoll sollte mit einem Sortierungsverfahren kombiniert werden, um unerwünschte

Zellen abzutrennen und insulinproduzierende Zellen aufzureinigen. Dazu wurde zunächst ein zuvor veröffentlichtes Differenzierungsprotokoll von Lumelsky et al. (2001) reproduziert und als Referenz verwendet. Die Differenzierung mit dem Referenzprotokoll erzeugte Zellen mit einem neuronalen Geno- und Phänotyp. Diese Zellen exprimierten die inselzellspezifischen Hormone Insulin, Somatostatin und Glucagon, ließen aber ansonsten typische Charakteristika einer endokrinen Zelle fehlen. Darüber hinaus zeigte sich, dass die differenzierten Zellen Insulin aus dem Kultivierungsmedium passiv aufgenommen hatten, was zu einer deutlichen Überschätzung des Insulingehalts führen kann. Ein neu entwickeltes 4-Stadien Differenzierungsprotokoll konnte im Gegensatz zum Referenzprotokoll ES-Zellen in annährend monohormonale Zellen differenzieren. Durch die Entfernung des Nestinselektionsschritts des Referenzprotokolls konnte der neuronale Charakter der differenzierten Zellen signifikant reduziert werden. Die Reduzierung der Nestin-Positivität ging mit einer Erhöhung der Zellen einher, die positiv für Insulin und C-Peptid waren, was ein Nachweis für die de novo Synthese von Insulin ist und damit ausschließt, dass das Insulin durch passive Aufnahme aus dem Differenzierungsmedium in die Zellen gelangt ist. Parallel zu dieser Verbesserung konnte der endokrine, ß-zellähnliche Charakter der differenzierten ES-Zellen auch durch eine erhöhte Expression des GLUT2 Glucose Transporters, Glucokinase, Pdx1 und Sur1 belegt werden. Gleichzeitig konnte eine signifikante Erhöhung der Expression der duktalen Marker Cytokeratin 19 und Carboanhydrase 2 nachgewiesen werden. Die Implantation von differenzierten Stammzellen aus dem Referenzprotokoll und dem optimierten 4-Stadien Differenzierungsprotokoll in das durch Streptozotocin-Behandlung induzierte diabetische Mausmodell führte nur bei Zellen des neuen Differenzierungsprotokolls zu einer signifikanten Reduktion der Blutglucosekonzentration in den Bereich nicht-diabetischer Tiere. Bei ES-Zellen, die vor der Implantation mit dem Referenzprotokoll differenziert wurden, blieb eine weitere Reifung in insulinproduzierende Zellen in der in vivo Umgebung aus, während für Zellen des neuen 4-Stadien Differenzierungsprotokolls eine weitere Verstärkung des ß-zellähnlichen Charakters gezeigt werden konnte. Ein weiteres Ziel dieses Projekts war die Etablierung eines Sortierungsverfahrens für CK19+ Zellen. Duktale Zellen, die positiv für den Marker CK19 sind, spielen eine entscheidende Rolle bei der Organogenese des Pankreas. Hieraus ergab sich für die vorliegende Arbeit die Hypothese, dass eine Differenzierung von ES-Zellen in insulinproduzierende ß-Zellen über einen intermediären Zelltyp mit duktalem Charakter erfolgt. Es konnte gezeigt werden, dass aufgereinigte CK19+ Zellen das Insulingen exprimierten, das Prohormon Proinsulin in Insulin und C-Peptid prozessierten und in der Lage waren, Insulin auf den Stimulus Glucose hin freizusetzen. CK19+ Zellen exprimierten 40mal mehr Insulin und hatten einen 50mal höheren Insulingehalt im Vergleich zu CK19- Zellen. Darüber hinaus zeigten CK19+ Zellen den typischen Phänotyp einer pankreatischen ß-Zelle mit einem ausgeprägten Differenzierungsstatus und Insulin-Granula im Zytoplasma. Die Tatsache, dass diese Zellen positiv für Insulin und CK19 waren, unterstützt die These, dass der duktale Zelltyp für die Organogenese von ß-Zellen während der Embryonalentwicklung verantwortlich ist. Daher repräsentieren diese Zellen einen endokrinen Progenitorzelltyp, mit phänotypischen und genetischen Merkmalen einer insulinsezernierenden Zelle, die als mögliche Surrogatzellen in der Zellersatztherapie des Diabetes mellitus genutzt werden können.

Projektleitung: Naujok, Ortwin (Dr.) Mitarbeiter: Francini, Flavio (Dr.); Jörns, Anne (Prof. Dr.); Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bailey, Clifford (Prof. Dr.); Picton, Sally (Dr.), University of Birmingham; Förderung: DFG (REBIRTH)

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; 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 (Prof. Dr.); Schmitt, Heike, Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.)

Mechanismen der Betazell-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.), Taivankhuu, Terbish (Dr.), Elsner, Matthias (Dr.), Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hedrich, Hans-Jürgen (Prof. Dr.), Wedekind, Dirk (Dr.), Bleich, Andre (Prof. Dr.), Institut für Versuchstierkunde der MHH

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

Projektleitung: Baltrusch, Simone (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Langer, Sara, Schmitt, Heike, Kaminski, Martin, Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Agius, Loranne (Prof. Dr.), Newcastle University, UK, Okar, David (Dr.), University of Minneapolis, Gloyn, Anna (Dr.), Oxford University

Gentherapie des Diabetes mellitus durch Etablierung einer extrapankreatischen Insulin-ersatzproduktion

Projektleitung: Elsner, Matthias (Dr.); Mitarbeiter: Jörns, Anne (Prof.); Lenzen, Sigurd (Prof.)

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: 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 (PD Dr.), Deutsche Stiftung Organtransplantation, Region Nord

Originalpublikationen

Arndt T, Wedekind D, Weiss H, Tiedge M, Lenzen S, Hedrich HJ, Jorns A. Prevention of spontaneous immune-mediated diabetes development in the LEW.1AR1-iddm rat by selective CD8+ T cell transfer is associated with a cytokine shift in the pancreas-draining lymph nodes. Diabetologia 2009;52(7):1381-1390

Frerker N, Raber K, Bode F, Skripuletz T, Nave H, Klemann C, Pabst R, Stephan M, Schade J, Brabant G, Wedekind D, Jacobs R, Jorns A, Forssmann U, Straub RH, Johannes S, Hoffmann T, Wagner L, Demuth HU, von Hörsten S. Phenotyping of congenic dipeptidyl peptidase 4 (DP4) deficient Dark Agouti (DA) rats suggests involvement of DP4 in neuro-, endocrine, and immune functions. Clin Chem Lab Med 2009;47(3):275-287

Hatlapatka K, Wienbergen A, Kuhne C, Jorns A, Willenborg M, Rustenbeck I. Selective enhancement of nutrient-induced insulin secretion by ATP-sensitive K+ channel-blocking imidazolines. J Pharmacol Exp Ther 2009;331(3):1033-1041

Mokhtari D, Barbu A, Mehmeti I, Vercamer C, Welsh N. Overexpression of the Nuclear Factor-{kappa}B subunit c-Rel protects against human islet cell death in vitro. Am

J Physiol Endocrinol Metab 2009;DOI: 10.1152/ajpendo.00212.2009

Mokhtari D, Kerblom B, Mehmeti I, Wang X, Funa NS, Olerud J, Lenzen S, Welsh N, Welsh M. Increased Hsp70 expression attenuates cytokine-induced cell death in islets of Langerhans from Shb knockout mice. Biochem Biophys Res Commun 2009;387(3):553-557

Naujok O, Francini F, Picton S, Bailey CJ, Lenzen S, Jorns A. Changes in gene expression and morphology of mouse embryonic stem cells on differentiation into insulin-producing cells in vitro and in vivo. Diabetes Metab Res Rev 2009;25(5):464-476

Roma LP, Bosqueiro JR, Cunha DA, Carneiro EM, Gurgul-Convey E, Lenzen S, Boschero AC, Souza KL. Protection of insulin-producing cells against toxicity of dexamethasone by catalase overexpression. Free Radic Biol Med 2009;47(10):1386-1393

Abstracts

2009 wurden 20 Abstracts publiziert.

Diplome

Brix, Anke (Dipl.-Biochemiker): Molekulare Charakterisierung von zur Beta-Zell Dysfunktion führenden Glucokinasemutanten.

Schröter, Saskia (Dipl.-Biochemiker): Die Expression des Eisentransporters DMT1 in insulin-produzierenden Zellen und seine Regulation durch Hypoxie und proinflammatorische Zytokine.

Wissenschaftspreise

Naujok, Ortwin (Dr. rer. nat.): Förderpreis 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, Dr. Windheim 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 den Gruppen von Dr. Niedenthal und Dr. Windheim konzentrieren sich auf die Bedeutung von Proteinkonjugationsprozessen 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. Genomweite Auswirkungen der von den genannten Gruppen untersuchten Vorgänge werden im Labor von Dr. Dittrich-Breiholz unter Einsatz der Microarray-Technologie analysiert.

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

Regulation der Signaltransduktion über den Interleukin-1-Rezeptor durch Interleukin-1-Rezeptor-assoziierte Kinasen

Das pro-inflammatorische Zytokin Interleukin-1 (IL-1) spielt sowohl für die Immunabwehr als auch bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen und chronischen Entzündungen eine entscheidende Rolle. Die Signaltransduktionskaskaden, die über den Interleukin-1-Rezeptor Typ I (IL-1RI) aktiviert werden, können auch durch Liganden der „Toll-like"-Rezeptoren (TLRs) ausgelöst werden, da die zytoplasmatischen Domänen von IL-1RI und TLRs homolog sind. TLRs sind sogenannte „Pattern Recognition"-Rezeptoren, die für die Erkennung von Krankheitserregern und die Aktivierung der Immunantwort essentiell sind. Das Verständnis der IL-1RI/TLR-vermittelten Signaltransduktion ist daher von immenser Bedeutung. Zentrale Regulatoren dieser Prozesse sind Proteinkinasen aus der Familie der Interleukin-1-Rezeptor-assoziierten Kinasen (IRAKs).

Wir konnten kürzlich die Modifikation von IRAK1 mit einer ungewöhnlichen Polyubiquitinkette nachweisen, in

der die einzelnen Ubiquitineinheiten über Lysin 63 (K63) des Ubiquitins verknüpft sind (Windheim et al., 2008). Diese K63-verknüpften Polyubiquitinketten führen nicht zum Abbau von IRAK1 durch das Proteasom, wie K48-verknüpfte Polyubiquitinketten, sondern sind entscheidend für die durch IL-1 stimulierte Aktivierung des Transkriptionsfaktors NFκB. Die weit reichende Bedeutung von Polyubiquitinketten für nicht-proteolytische Prozesse, z.B. in der Signaltransduktion, ist in den letzten Jahren durch zahlreiche Studien immer deutlicher geworden (Chen and Sun, 2009). In diesem Zusammenhang konnten auch die molekularen Grundlagen für genetisch-bedingte Immundefizienzen wie EDA-ID („anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency") und MSMD („Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases") identifiziert werden. Diese werden durch Mutationen in der IKKγ (oder NEMO)-Untereinheit des IκB Kinase Komplexes (IKK) verursacht, die dessen Bindung an K63-verknüpfte und lineare Polyubiquitinketten ausschalten. Zurzeit wird davon ausgegangen, dass die Rolle der Polyubiquitinketten darin besteht, Gerüste für die Bildung von Signaltransduktionskomplexen zu bilden. So führt die Polyubiquitinierung von IRAK1 zur Bindung des IKK-Komplexes und die TRAF6-vermittelte Autoubiquitinierung zur Bindung des TAK1-Komplexes über die Ubiquitin-bindenden Untereinheiten IKKγ beziehungsweise „TAK1-binding protein 2" (TAB2) (Abb.1). Diese Kolokalisierung ermöglicht dann die TAK1-abhängige Aktivierung des IKK-Komplexes.

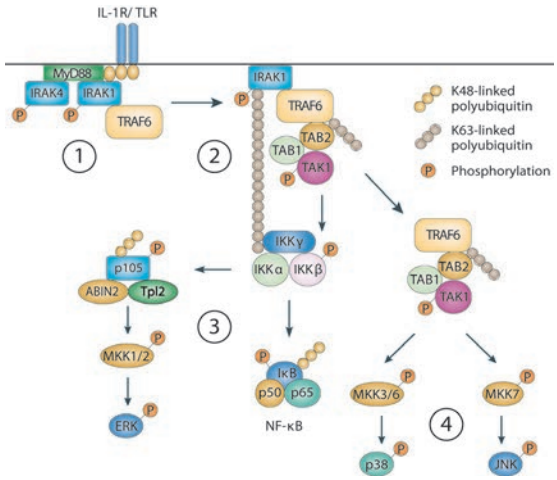


Abb. 1: Die IL-1R/TLR-vermittelte Signaltransduktion als Zusammenspiel von Ubiquitinierung und Phosphorylierung. Ligandenbindung an IL-1R oder TLRs induziert die Rekrutierung von MyD88 über die Wechselwirkung der „Toll/IL-1 receptor (TIR)"-Domänen, woraufhin MyD88 IRAK1 und IRAK4 bindet (1). IRAK4 wird aktiviert und phosphoryliert IRAK1. Die darauf folgende Autophosphorylierung von IRAK1 führt dann zur Bindung von TRAF6 und induziert die Dissoziation von IRAK1 und MyD88 (2). K63-verknüpfte Polyubiquitinketten, die mit TRAF6 und IRAK1 verknüpft sind, führen dann zur Anlagerung der Kinasen TAK1 und IKK, die dann durch Phosphorylierung aktiviert werden. Diese Kolokalisierung der „Upstream"- und „Downstream"-Kinasen wird durch Polyubiquitin-bindende Untereinheiten der Kinasekomplexe TAB2 und IKKγ (NEMO) ermöglicht. Der IKK-Komplex aktiviert dann Tpl2/Cot durch Phosphorylierung, K48-Polyubiquitinierung und proteasomale Prozessierung von p105 (NFκB1) und NFκB über Phosphorylierung, K48-Polyubiquitinierung und proteasomalen Abbau von IκB (3). Der TAK1-TRAF6-Komplex transloziert ins Zytosol und phosphoryliert mitogen-aktivierte Proteinkinasen (MAPKs) (4).

Alle IRAKs, 1-4, bestehen aus einer Serin/Threonin-Kinasedomäne und einer sogenannten „Death"-Protein-Protein-Interaktionsdomäne. Während IRAK3, auch IRAK-M genannt, ein negativer Regulator der TLR-Signaltransduktion in Monozyten/Makrophagen ist und auch nur in diesen Zellen exprimiert wird, kommen IRAK1, 2 und 4 ubiquitär vor. IRAK1 und IRAK4 sind die am besten untersuchten Familienmitglieder (Abb. 1). Für IRAK1 wurde postuliert, dass es zunächst mit K63- und danach mit K48-verknüpften Polyubiquitinketten modifiziert wird. Letztere Modifikation soll dann zum proteasomalen Abbau von IRAK1 führen. Wir konnten allerdings weder K48-verknüpfte Polyubiquitinierung noch eine Inhibition des IL-1-induzierten Abbaus von IRAK1 durch Proteasomeninhibitoren beobachten. Daher postulieren wir einen Abbauweg von IRAK1, der unabhängig vom Proteasom ist. Ebenfalls noch unklar ist die Bedeutung des IRAK1-Abbaus für die Signaltransduktion. Von IRAK2 ist bekannt, dass es essentiell für die IL-1R/TLR-induzierte Zytokinsekretion ist. Allerdings ist nicht bekannt, wie IRAK2 in die IL-1R/TLR-Signaltransduktionskaskade integriert ist. Einige Daten weisen darauf hin, dass IRAK2 nicht für die frühe, sondern eine späte Phase der NFκB-Aktivierung Stunden nach der initialen Stimulation bedeutsam ist. Dies weist darauf hin, dass die rezeptornahe Signaltransduktionskaskade,

die in Abb. 1, dargestellt ist, noch kein vollständiges Abbild aller relevanten Prozesse ist. Die Herausforderung besteht nun darin, die IRAK1-abhängigen Regulationsmechanismen genauer herauszuarbeiten und die Rolle von IRAK2 in der IL-1R/TLR-vermittelten Signaltransduktion zu definieren.

Chen, Z. J., and Sun, L. J. (2009). Nonproteolytic functions of ubiquitin in cell signaling. Mol. Cell 33, 275-286.

Windheim, M., Stafford, M., Peggie, M., and Cohen, P. (2008). Interleukin-1 (IL-1) induces the Lys63-linked polyubiquitination of IL-1 receptor-associated kinase 1 to facilitate NEMO binding and the activation of IkappaBalpha kinase. Mol. Cell. Biol. 28, 1783-1791.

Projektleitung: Windheim, Mark (Cr.); Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

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

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

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: MHH

Spatial and temporal organization of interleukin-1 receptor and toll-like receptor signalling

Projektleitung: Windheim, Mark (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Funktionelle Analyse der Wirkungsmechanismen von Signaltransduktionswegen und deren Cross-talks bei der fasertypspezifischen Genregulation im Skelettmuskel

Projektleitung: Scheibe, Renate (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: M. Gaestel, A. Kotlyarov, R. Niedenthal, Physiologische Chemie, MHH; C. Geers-Knörr, J. Meissner, T. Kraft, G. Gros Molekular- und Zellphysiologie, MHH; A. Brandis, Pathologie, MHH; Förderung: DFG

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

Projektleitung: Scheibe, Renate (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: M. Gaestel, A. Kotlyarov Physiologische Chemie, MHH; J. Meissner, T. Kraft, B. Brenner, Molekular- und Zellphysiologie, MHH; L. Maier, Abt. Kardiologie und Pneumologie/Herzzentrum Georg-August-Universität Göttingen

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

Identifizierung neuer Signalproteine des Nervenwachstumsfaktor-Rezeptors TrkA aus Leukämie- und Neuroblastomzellen: Pro- oder anti-onkogene Signale

Projektleitung: Koch, Alexandra (Dr.rer. nat.); Förderung: Madeleine Schickedanz Kinderkrebsstiftung

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

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

Das Wechselspiel zwischen Tyrosinphosphorylierung und SUMOylierung untersucht am Beispiel der STAT-Proteinfamilie unter Verwendung des „Ubc9/substrate dimerisation dependent SUMOylation" (USDDS) System

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

Weiterentwicklung des Trans-SUMOylierungs Systemes für die „High throughput" Analyse von Protein-Protein Interaktionen

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

Untersuchungen zur Funktion der SUMOylierung des SUMO konjugierenden Enzymes Ubc9

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

Originalpublikationen

Berg D, Stühmer T, Siegmund D, Muller N, Giner T, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Bargou R, Wajant H. Oligomerized tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand strongly induces cell death in myeloma cells, but also activates proinflammatory signaling pathways. FEBS J 2009;276(23):6912-6927

Damarla M, Hasan E, Boueiz A, Le A, Pae HH, Montouchet C, Kolb T, Simms T, Myers A, Kayyali US, Gaestel M, Peng X, Reddy SP, Damico R, Hassoun PM. Mitogen activated protein kinase activated protein kinase 2 regulates actin polymerization and vascular leak in ventilator associated lung injury. PLoS ONE 2009;4(2):e4600

Darios F, Wasser C, Shakirzyanova A, Giniatullin A, Goodman K, Munoz-Bravo JL, Raingo J, Jorgacevski J, Kreft M, Zorec R, Rosa JM, Gandia L, Gutierrez LM, Binz T, Giniatullin R, Kavalali ET, Davletov B. Sphingosine facilitates SNARE complex assembly and activates synaptic vesicle exocytosis. Neuron 2009;62(5):683-694

Gaestel M, Kracht M. Peptides as signaling inhibitors for mammalian MAP kinase cascades. Curr Pharm Des 2009;15(21):2471-2480

Geng H, Wittwer T, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Schmitz ML. Phosphorylation of NF-kappaB p65 at Ser468 controls its COMMD1-dependent ubiquitination and target gene-specific proteasomal elimination. EMBO Rep 2009;10(4):381-386

Gorog DA, Jabr RI, Tanno M, Sarafraz N, Clark JE, Fisher SG, Cao XB, Bellahcene M, Dighe K, Kabir AM, Quinlan RA, Kato K, Gaestel M, Marber MS, Heads RJ. MAPKAPK-2 modulates p38-MAPK localization and small heat shock protein phosphorylation but does not mediate the injury associated with p38-MAPK activation during myocardial ischemia. Cell Stress Chaperones 2009;14(5):477-489

Johansen C, Vestergaard C, Kragballe K, Kollias G, Gaestel M, Iversen L. MK2 regulates the early stages of skin tumor promotion. Carcinogenesis 2009;30(12):2100-2108

Johswich K, Martin M, Bleich A, Kracht M, Dittrich-Breiholz O, Gessner JE, Suerbaum S, Wende E, Rheinheimer C, Klos A. Role of the C5a receptor (C5aR) in acute and chronic dextran sulfate-induced models of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2009;15(12):1812-1823

Kovalenko A, Kim JC, Kang TB, Rajput A, Bogdanov K, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Brenner O, Wallach D. Caspase-8 deficiency in epidermal keratinocytes triggers an inflammatory skin disease. J Exp Med 2009;206(10):2161-2177

Liu T, Guevara OE, Warburton RR, Hill NS, Gaestel M, Kayyali US. Modulation of HSP27 alters hypoxia-induced endothelial permeability and related signaling pathways. J Cell Physiol 2009;220(3):600-610

Mancini A, Niemann-Seyde SC, Pankow R, El Bounkari O, Klebba-Farber S, Koch A, Jaworska E, Spooncer E, Gruber AD, Whetton AD, Tamura T. THOC5/FMIP, an mRNA export TREX complex protein, is essential for hematopoietic primitive cell survival in vivo. BMC Biol 2010;8(1):1

Menon MB, Ronkina N, Schwermann J, Kotlyarov A, Gaestel M. Fluorescence-based quantitative scratch wound healing assay demonstrating the role of MAPKAPK-2/3 in fibroblast migration. Cell Motil Cytoskeleton 2009;66(12):1041-1047

Mikkelsen SS, Jensen SB, Chiliveru S, Melchjorsen J, Julkunen I, Gaestel M, Arthur JS, Flavell RA, Ghosh S, Paludan SR. RIG-I-mediated activation of p38 MAPK is essential for viral induction of interferon and activation of dendritic cells: dependence on TRAF2 and TAK1. J Biol Chem 2009;284(16):10774-10782

Mosa A, Trumstedt C, Eriksson E, Soehnlein O, Heuts F, Janik K, Klos A, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Hidmark A, Wigzell H, Rottenberg ME. Nonhematopoietic cells control the outcome of infection with Listeria monocytogenes in a nucleotide oligomerization domain 1-dependent manner. Infect Immun 2009;77(7):2908-2918

Otkjaer K, Holtmann H, Kragstrup TW, Paludan SR, Johansen C, Gaestel M, Kragballe K, Iversen L. The p38 MAPK regulates IL-24 expression by stabilization of the 3' UTR of IL-24 mRNA. PLoS One 2010;5(1):e8671

Scholz ME, Meissner JD, Scheibe RJ, Umeda PK, Chang KC, Gros G, Kubis HP. Different roles of H-ras for regulation of myosin heavy chain promoters in satellite cell derived muscle cell culture during proliferation and differentiation. Am J Physiol Cell Physiol 2009;297(4):C1012-1018

Schottelius AJ, Zügel U, Döcke WD, Zollner TM, Röse L, Mengel A, Buchmann B, Becker A, Grütz G, Naundorf S, Friedrich A, Gaestel M, Asadullah K. The Role of Mitogen-Activated Protein Kinase-Activated Protein Kinase 2 in the p38/TNF-alpha Pathway of Systemic and Cutaneous Inflammation. J Invest Dermatol 2010;130(2):481-491

Schwermann J, Rathinam C, Schubert M, Schumacher S, Noyan F, Koseki H, Kotlyarov A, Klein C, Gaestel M. MAPKAP kinase MK2 maintains self-renewal capacity of haematopoietic stem cells. EMBO J 2009;28(10):1392-1406

Sedej S, Gurung IS, Binz T, Rupnik M. Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate-dependent facilitation of the ATP-dependent secretory activity in mouse pituitary cells. Ann N Y Acad Sci 2009;1152:165-173

Skokowa J, Lan D, Thakur BK, Wang F, Gupta K, Cario G, Brechlin AM, Schambach A, Hinrichsen L, Meyer G, Gaestel M, Stanulla M, Tong Q, Welte K. NAMPT is essential for the G-CSF-induced myeloid differentiation via a NAD(+)-sirtuin-1-dependent pathway. Nat Med 2009;15(2):151-158

Thuraisingam T, Xu YZ, Eadie K, Heravi M, Guiot MC, Greemberg R, Gaestel M, Radzioch D. MAPKAPK-2 Signaling Is Critical for Cutaneous Wound Healing. J Invest Dermatol 2010;130(1):278-286

Tudor C, Marchese FP, Hitti E, Aubareda A, Rawlinson L, Gaestel M, Blackshear PJ, Clark AR, Saklatvala J, Dean JL. The p38 MAPK pathway inhibits tristetraprolin-directed decay of interleukin-10 and pro-inflammatory mediator mRNAs in murine macrophages. FEBS Lett 2009;583(12):1933-1938

Wang L, Pietrek M, Brinkmann MM, Hävemeier A, Fischer I, Hillenbrand B, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Chanas S, Blackbourn DJ, Schulz TF. Identification and functional characterization of a spliced rhesus rhadinovirus gene with homology to the K15 gene of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. J Gen Virol 2009;90(Pt 5):1190-1201

Zhu J, Wu X, Goel S, Gowda NM, Kumar S, Krishnegowda G, Mishra G, Weinberg R, Li G, Gaestel M, Muta T, Gowda DC. MAPK-activated Protein Kinase 2 Differentially Regulates Plasmodium falciparum Glycosylphosphatidylinositol-induced Production of Tumor Necrosis Factor-{alpha} and Interleukin-12 in Macrophages. J Biol Chem 2009;284(23):15750-15761

Zimnik S, Gaestel M, Niedenthal R. Mutually exclusive STAT1 modifications identified by Ubc9/substrate dimerization-dependent SUMOylation. Nucleic Acids Res 2009;37(4):e30

Übersichtsarbeiten

Gaestel M, Kotlyarov A, Kracht M. Targeting innate immunity protein kinase signalling in inflammation. Nat Rev Drug Discov 2009;8(6):480-499

Gaestel M. Biological monitoring of non-thermal effects of mobile phone radiation: recent approaches and challenges. Biol Rev Camb Philos Soc 2009;DOI: 10.1111/j.1469-185X.2009.00112.x

Abstracts

2009 wurden 9 Abstracts publiziert.

Promotionen

Omar El Bounkari (Dr. rer. nat.): Chracterization of fms-interacting protein (FMIP), a novel substrate for tyrosine kinase: connection between receptor tyrosine kinase signaling and mRNA processing

Priyanka Dutta (PhD): Molecular Mechanisms of nerve growth factor mediated survival of human mast cell leukemia cells (HMC-1)

Diplome

Caroline Behrens: Beteiligung von microRNAs an der Kontrolle der mRNA-Stabilität durch AU-reiche Elemente

Mohammad Tehrani: Untersuchungen zur posttranskriptionellen Regulation der TNF mRNA

Natallia Darashchonak: Charakterisierung der Protein-Rezeptorkomplexe clostridieller Neurotoxine

Stipendien

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

Gesche Willjes (cand. med.): Stipendium im Rahmen der strukturierten Doktorandenausbildung der MHH

Erum Naqvi: Stipendium der Hannover Biomedical Research School (HBRS)

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr.): Gutachter für National Science Foundation (USA), J. Cell. Mol. Med., FEBS Letters

Scheibe, Renate (Dr. rer. nat.): Gutachter für die TELETHON-Foundation, Italien, und diverse Zeitschriften

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.

Gaestel, Matthias (Prof. Dr.): Sondergutachter der DFG, Gutachter für Deutsche Krebshilfe, EMBO, Wellcome Foundation (UK), Cancer Research 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.

Patente

Niedenthal, Rainer (Dr. rer. nat.): „Method for determining SUMOylation" PCT/EP2009/005634

Institut für Zelluläre Chemie

Direktor: Prof. Dr. Rita Gerardy-Schahn
Tel.: 0511 / 532-9801, 9802 • E-Mail: gerardy-schahn.rita@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zellulaere_chemie.html

Forschungsprofil

Die wissenschaftlichen Themen des Instituts 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.

Im Institut für Zelluläre Chemie konzentrieren wir uns auf 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. Ein Schwerpunkt liegt hierbei auf Tiermodellen, mit denen die Bedeutung von Sialinsäure in der Organogenese untersucht werden kann. Im Rahmen der W2- Professur für „Neuroglykobiochemie" wird ein spezieller Fokus auf Untersuchungen zur Bedeutung der polymeren Form der Sialinsäure, der Polysialinsäure, in der Entwicklung, der Plastizität und der Regenerationsfähigkeit des Nervensystems gesetzt. Im Rahmen der Juniorprofessur für „Glykoparasitologie" steht die Darstellung von Unterschieden in den Glykosylierungswegen von Wirt und eukaryontischen Pathogenen (Aspergillus fumigatus; Leishmania major) im Mittelpunkt. Wie im diesjährigen Forschungsprojekt beschrieben, sollen hier neue Zielstrukturen für den therapeutischen Angriff definiert werden. Ein weiterer Schwerpunkt widmet sich dem Studium der Evolution von Bakteriophagen, die bekapselte humanpathogene Bakterien befallen. Die Enzyme, mit deren Hilfe diese Phagen wirtsspezifisch die bakterielle Polysaccharidkapsel durchdringen, 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

Galactose metabolism still has some secrets to reveal

Eukaryotic pathogens present a particularly challenging problem for drug design because the targets generally bear a close resemblance to the host molecules. Nonetheless, most pathogens synthesize unusual glycan structures that cover their outermost surface (figure 1). These are essential at all stages of infection, from initial colonization and invasion, to the induction of inflammation and host-cell injury that results in clinical symptoms. Targeting the biosynthesis of this protective glycan coat could lead to the development of new therapeutic options against eukaryotic pathogens as demonstrated recently with the development of the echinocandins, a new class of antifungal targeting the synthesis of cell wall β-glucan.

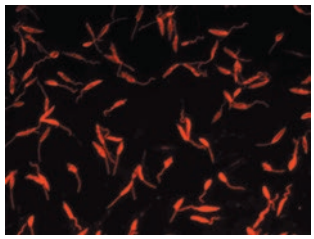


Fig. 1: Fluorescent labelling of lipophosphoglycan covering the entire surface of Leishmania parasites.

Besides the β-glucan, the opportunistic fungus Aspergillus fumigatus and numerous filamentous fungi, synthesize galactomannan. This abundant polysaccharide has the particularity of containing galactofuranose, an unusual form of the monosaccharide galactose. The common form of galactose, galactopyranose (usually referred to as galactose), is quasi absent from A. fumigatus, while it is the only form present in most organisms. Galactofuranose is rather rare in natural compounds but prevalent in pathogens and its metabolism is an established target for the development of new antibacterial agents. We have previously identified the enzyme responsible for UDP-galactofuranose production in eukaryotes (Bakker et al., 2005) and demonstrated its importance for the virulence of Aspergillus fumigatus (Schmalhorst et al., 2008). Our results designate the galactofuranose metabolism as an interesting target for the development of adjunct therapy against invasive aspergillosis, a severe condition affecting immunocompromised patients (figure 2). Despite new therapeutic options, treatment of invasive aspergillosis remains difficult and therapeutic failures are still frequent.

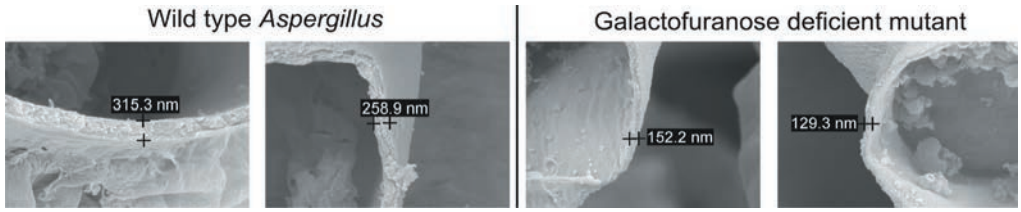


Fig. 2: The cell wall of Aspergillus fumigatus hyphae is of variable thickness but consistently thinner in galactofuranose deficient mutants. The mean values (± standard deviation) of cell wall thickness obtained from 25 measurements were 227.5 nm (± 15.98 nm) and 109.7 nm (± 11.3 nm) for wild type and the mutant respectively. The structural cell wall defect is associated with a reduced virulence and a strongly increased susceptibility to current drugs of the galactofuranose deficient fungus. Photos: Dr. Manfred Rohde, Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig

In order to determine which of the numerous molecules containing galactofuranose is implicated in A. fumigatus virulence, we were interested in further unraveling galactofuranose metabolism. Lately, we reported the identification and characterization of a Golgi localized UDP-galactofuranose transporter (Engel et al., 2009). Interestingly, its deficiency led to the complete absence of galactofuranose in A. fumigatus. Since glycoproteins and glycolipids are known to be synthesized in the organelles of the secretory pathway, absence of galactofuranose from these molecules was totally predictable. However, the absence of galactofuranose from the polysaccharide galactomannan was more surprising. Other polysaccharides such as the previously mentioned β-glucan are indeed synthesized at the cell membrane and do not transit via the secretory pathway. In contrast, our data established a clear link between the biosynthesis of galactomannan and the Golgi apparatus. This study led to a model in which galactomannan is synthesized on a lipid carrier and transferred to other polysaccharides at the plasma membrane by a process called transglycosylation.

Galactofuranose is also implicated in the virulence of the protozoan parasite Leishmania major (Kleczka et al., 2007). Leishmania parasites are responsible for a spectrum of human diseases, termed leishmaniasis that manifests clinically in three forms: cutaneous, mucocutaneous, and visceral. Leishmania affects approximately twelve million people worldwide and is the second-largest parasitic killer in the world after Plasmodium, the causative agent of malaria. These parasites have a remarkable capacity to avoid destruction in the hostile environments they encounter during their life cycle, alternating between intracellular macrophage parasitism and extracellular life in the gut of their sand fly vector. During the last decades, several studies have demonstrated the importance of the glycoconjugates synthesized by the parasite, notably the phosphoglycans, in defeating of the host's immune system. These phosphoglycans, made of a disaccharide repeat unit of mannose and galactose, comprise an abundant surface polysaccharide called lipophosphoglycan (LPG) and secreted proteophosphoglycans (PPGs). LPG has been extensively studied and

is a recognized virulence factor essential for the survival in the insect vector and the establishment of infection in the human host. The roles of PPGs are in contrast less defined although a very recent study established that they "persuade immune cells to invite Leishmania in for dinner". PPGs injected with the parasites by the sand fly not only attract macrophages to the site of infection but influence these phagocytes to produce polyamines that feed the parasites rather than kill them via nitric oxide production (Rogers et al., 2009).

Deficiency of the UDP-galactofuranose producing enzyme in L. major resulted in attenuated parasites lacking LPG but still synthesizing PPGs (Kleczka et al., 2007). Since the concomitant loss of LPG and PPGs is believed to result in avirulent parasites, we wished to interfere with the production of the nucleotide sugar UDP-galactose essential for the biosynthesis of both phosphoglycans. This nucleotide sugar is synthesized de novo by epimerization of UDP-glucose and, in most organisms, by salvage of galactose via the Leloir pathway (Figure 3). Since both pathways require UDP-glucose, deletion of the UDP-glucose pyrophosphorylase was expected to interrupt production of both UDP-glucose and UDP-galactose in Leishmania parasites. Surprisingly, the parasites obtained showed only a very modest alteration of their surface glycocalyx and virulence. The unexpected presence of galactose in most surface glycans clearly established the existence of a UDP-glucose independent pathway for UDP-galactose biosynthesis in this parasite.

Further investigations demonstrated that Leishmania possess an enzyme called UDP-sugar pyrophosphorylase (USP) because of its broad substrate specificity (Damerow et al., 2010). Indeed, although L. major UDP-sugar pyrophosphorylase preferentially activates galactose 1-phosphate and glucose 1-phosphate, the enzyme is able to act on a variety of hexose 1-phosphates as well as pentose 1-phosphates. Furthermore, the ordered bisubstrate mechanism and high affinity of the enzyme for UTP, highlighted by kinetic and NMR studies, seem to favor the synthesis of nucleotide sugar rather than their pyrophosphorolysis (Damerow et al., 2010). This enzyme is thus likely involved in salvage of galactose in Leishmania. Although already defined 40 years ago, galactose metabolism still has secrets to reveal.

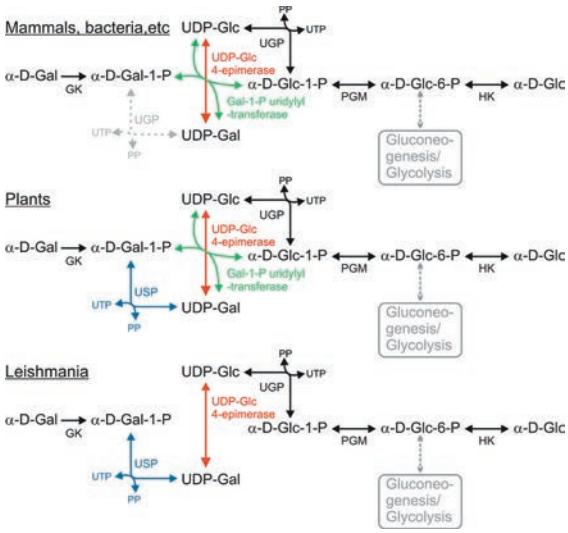


Fig. 3: Biosynthesis of UDP-α-D-galactose in various organisms. UDP-α-D-galactose (UDP-Gal) is synthesized de novo by epimerization of UDP-α-D-glucose (UDP-Glc) by the UDP-glucose 4-epimerase (UDP-Glc 4-epimerase, EC:5.1.3.2). In addition, α-D-galactose-1-phosphate (α-D-Gal-1-P) produced from α-D-galactose (α-D-Gal) by the galactokinase (GK, EC:2.7.1.6) is activated by the UDP-glucose:α-D-galactose-1-phosphate uridylyltransferase (Gal-1-P uridylyltransferase, EC:2.7.7.12). These reactions depend on UDP-Glc production from α-D-glucose-1-phosphate (α-D-Glc-1-P) by the UTP: α-D-glucose-1-phosphate uridylyltransferase also named UDP-glucose pyrophosphorylase (UGP, EC:2.7.7.9). The phosphoglucomutase (PGM, EC:5.4.2.2) mediating the interconvertion of α-D-Glc-1-P and α-D-glucose-6-P (α-D-Glc-6-P) connects the galactose metabolism to gluconeogenesis and glycolysis. α-D-Glc-6-P may also originate from phosphorylation of free glucose (α-D-Glc) by the glucokinase (EC:2.7.1.1) or hexokinase (HK, EC:2.7.1.2) In Leishmania and plants, a pathway for UDP-Gal biosynthesis is mediated by an unspecific UDP-sugar

Literature cited:

Bakker,H., Kleczka,B., Gerardy-Schahn,R., and Routier,F.H. (2005). Identification and partial characterization of two eukaryotic UDP-galactopyranose mutases. Biol. Chem. 386, 657-661.

Damerow,S., Lamerz,A.C., Haselhorst,T., Führing,J., Zarnovican,P., von Itzstein,M., and Routier,F.H. (2010). Leishmania UDP-sugar pyrophosphorylase: the missing link in galactose salvage? J. Biol. Chem. 285, 878-887.

Engel J, Schmalhorst PS, Dörk-Bousset T, Ferrières V, Routier FH. A single UDP-galactofuranose transporter is required for galactofuranosylation in Aspergillus fumigatus. (2009) J. Biol. Chem. 284, 33859-68.

Kleczka,B., Lamerz,A.C., van Zandbergen,G., Wenzel,A., Gerardy-Schahn,R., Wiese,M., and Routier,F.H. (2007). Targeted gene deletion of Leishmania major UDP-galactopyranose mutase leads to attenuated virulence. J. Biol. Chem. 282, 10498-10505.

Rogers,M., Kropf,P., Choi,B.S., Dillon,R., Podinovskaia,M., Bates,P., and Muller,I. (2009). Proteophosophoglycans regurgitated by Leishmania-infected sand flies target the L-arginine metabolism of host macrophages to promote parasite survival. PLoS. Pathog. 5, doi: 10.1371.

Schmalhorst,P.S., Krappmann,S., Vervecken,W., Rohde,M., Muller,M., Braus,G.H., Contreras,R., Braun,A., Bakker,H., and Routier,F.H. (2008). Contribution of galactofuranose to the virulence of the opportunistic pathogen Aspergillus fumigatus. Eukaryot. Cell 7, 1268-1277.

Projektleitung: Routier, Francoise (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, Thilo (Dr.), Gynecology Research Unit, Hannover Medical School, Germany; Ferrières, Vincent (Dr.), Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, France; von Itzstein, Mark (Dr.) Griffith University, Australia; Rohde, Manfred (Dr.), Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig, Germany; Krappmann, Sven (Dr.), Georg August University, Göttingen, Germany; Braun, Armin (Dr.) Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine, Hannover, Germany; Contreras, Roland (Dr.), Ghent University, Belgium; Förderung: MHH, DFG

Weitere Forschungsprojekte

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

Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Martin, Ulrich (Prof. Dr.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), Medizinische Hochschule Hannover; Schöler, Hans R. (Prof. Dr.) Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Münster; Wuhrer, Manfred (Dr. rer. nat.), Universität Leiden, Niederlande; Förderung: DFG-Exzellenz-Cluster

Polysialinsäure: Evaluation eines neuen Werkstoffs als Gerüstsubstanz für die Herstellung artifizieller 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, Medizinische Hochschule Hannover; 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 artifizieller Gewebe. Teilprojekt zum Thema: „Biotechnological production; protein engineering"

Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Grothe, Claudia (Prof.Dr.), Neuroanatomie, Medizinische Hochschule Hannover; 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 artifizieller 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, Medizinische Hochschule Hannover; 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

„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

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)

Der Einfluss von Hilfsfaktoren auf die Aktivität und Spezifität der Glykolipid-Biosynthese

Projektleitung: Bakker, Hans (Dr.); Kooperationspartner: Nishihara, Shoko (Dr.), Soka University, Tokyo, Japan; Irvine, Kenneth (Dr.) Rutgers State University of New Jersey, USA; Panin, Vladimir (Dr.), University of Texas at College Station, USA; Förderung: DFG-Normalverfahren

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, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: PhD-Programm des Zentrums für Systemische Neurowissenschaften Hannover (ZSN)

Regulation des Wachstums- und Metastasierungspotentials von Neuroblastomzellen durch Expression und Modifikation des neuralen Zelladhäsionsmoleküls (NCAM)

Projektleitung: Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Glüer, Sylvia (Prof. Dr.), Kinderchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; Schumacher, Udo (Prof. Dr.), Anatomie II, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Förderung: Deutsche Krebshilfe im Rahmen des Förderschwerpunkts „Zelladhäsion, Migration und Invasion: Molekulare Grundlagen und klinische Bedeutung bei Tumorprogression und Metastasierung"

Analysis of transgenic mouse models for the role of polysialic acid and NCAM during brain development

Projektleitung: Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Alvarez-Bolado, Gonzalo (Dr.), Universität Tübingen; Förderung: DFG-Normalverfahren

Identifizierung und Charakterisierung neuraler Akzeptorproteine der Polysialyltransferasen ST8SiaII und ST8SiaIV

Projektleitung: Mühlenhoff, Martina (Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Geyer, Hildegard (Dr. rer. nat.), Biochemisches Institut, Universität Gießen; Förderung: DFG-Normalverfahren

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

Projektleitung: Routier, Francoise (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, Thilo (Dr.), Gynäkologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: DFG-Normalverfahren

Enzymological and structural characterization 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: MHH, HiLF

Originalpublikationen

Bakker H, Oka T, Ashikov A, Yadav A, Berger M, Rana NA, Bai X, Jigami Y, Haltiwanger RS, Esko JD, Gerardy-Schahn R. Functional UDP-xylose transport across the endoplasmic reticulum/Golgi membrane in a Chinese hamster ovary cell mutant defective in UDP-xylose Synthase. J Biol Chem 2009;284(4):2576-2583

Bergfeld AK, Claus H, Lorenzen NK, Spielmann F, Vogel U, Mühlenhoff M. The polysialic acid-specific O-acetyltransferase OatC from Neisseria meningitidis serogroup C evolved apart from other bacterial sialate O-acetyltransferases. J Biol Chem 2009;284(1):6-16

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, Bellanne-Chantelot C, Rezaei N, Mönkemöller K, Irani-Hakimeh N, Bakker H, Gerardy-Schahn R, Zeidler C, Grimbacher B, Welte K, Klein C. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. N Engl J Med 2009;360(1):32-43

Claus H, Stummeyer K, Batzilla J, Mühlenhoff M, Vogel U. Amino acid 310 determines the donor substrate specificity of serogroup W-135 and Y capsule polymerases of Neisseria meningitidis. Mol Microbiol 2009;71(4):960-971

Damerow S, Lamerz AC, Haselhorst T, Führing J, Zarnovican P, von Itzstein M, Routier FH. Leishmania UDP-sugar pyrophosphorylase:the missing link in galactose salvage? J Biol Chem 2010;285(2):878-887

Drake PM, Stock CM, Nathan JK, Gip P, Golden KP, Weinhold B, Gerardy-Schahn R, Bertozzi CR. Polysialic acid governs T-cell development by regulating progenitor access to the thymus. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106(29):11995-12000

Engel J, Schmalhorst PS, Dörk-Bousset T, Ferrieres V, Routier FH. A single UDP-galactofuranose transporter is required for galactofuranosylation in aspergillus fumigatus. J Biol Chem 2009;284(49):33859-33868

Hese K, Otto C, Routier FH, Lehle L. The yeast oligosaccharyltransferase complex can be replaced by STT3 from Leishmania major. Glycobiology 2009;19(2):160-171

Hildebrandt H, Mühlenhoff M, Oltmann-Norden I, Röckle I, Burkhardt H, Weinhold B, Gerardy-Schahn R. Imbalance of neural cell adhesion molecule and polysialyltransferase alleles causes defective brain connectivity. Brain 2009;132(Pt 10):2831-2838

Johswich A, Kraft B, Wuhrer M, Berger M, Deelder AM, Hokke CH, Gerardy-Schahn R, Bakker H. Golgi targeting of Drosophila melanogaster beta4GalNAcTB requires a DHHC protein family-related protein as a pilot. J Cell Biol 2009;184(1):173-183

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 2009;40(3):374-381

Klehr M, Koehl U, Mühlenhoff M, Tawadros S, Fischer T, Schomäcker K, Heuckmann JM, Bochennek K, Jensen M. The novel chimeric anti-NCAM (neural cell adhesion molecule) antibody ch.MK1 displays antitumor activity in SCID

mice but does not activate complement-dependent cytolysis (CDC). J Immunother 2009;32(5):442-451

Kotz A, Wagener J, Engel J, Routier F, Echtenacher B, Pich A, Rohde M, Hoffmann P, Heesemann J, Ebel F. The mitA gene of Aspergillus fumigatus is required for mannosylation of inositol-phosphorylceramide, but is dispensable for pathogenicity. Fungal Genet Biol 2010;47(2):169-178

Koutsoudaki PN, Skripuletz T, Gudi V, Moharregh-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

Mordhorst IL, Claus H, Ewers C, Lappann M, Schoen C, Elias J, Batzilla J, Dobrindt U, Wieler LH, Bergfeld AK, Muhlenhoff M, Vogel U. O-acetyltransferase gene neuO is segregated according to phylogenetic background and contributes to environmental desiccation resistance in Escherichia coli K1. Environ Microbiol 2009;11(12):3154-3165

Oschlies M, Dickmanns A, Haselhorst T, Schaper W, Stummeyer K, Tiralongo J, Weinhold B, Gerardy-Schahn R, von Itzstein M, Ficner R, Munster-Kuhnel AK. A C-terminal phosphatase module conserved in vertebrate CMP-sialic acid synthetases provides a tetramerization interface for the physiologically active enzyme. J Mol Biol 2009;393(1):83-97

Schiff M, Weinhold B, Grothe C, Hildebrandt H. NCAM and polysialyltransferase profiles match dopaminergic marker gene expression but polysialic acid is dispensable for development of the midbrain dopamine system. J Neurochem 2009;110(5):1661-1673

Schwarzer D, Stummeyer K, Haselhorst T, Freiberger F, Rode B, Grove M, Scheper T, von Itzstein M, Mühlenhoff M, Gerardy-Schahn R. Proteolytic release of the intramolecular chaperone domain confers processivity to endosialidase F. J Biol Chem 2009;284(14):9465-9474

Sethi MK, Buettner FF, Krylov VB, Takeuchi H, Nifantiev NE, Haltiwanger RS, Gerardy-Schahn R, Bakker H. Identification of glycosyltransferase 8 family members as xylosyltransferases acting on O-glucosylated notch EGF repeats. J Biol Chem 2010;285(3):1582-1586

Übersichtsarbeiten

Mühlenhoff M, Oltmann-Norden I, Weinhold B, Hildebrandt H, Gerardy-Schahn R. Brain development needs sugar: the role of polysialic acid in controlling NCAM functions. Biol Chem 2009;390(7):567-574

Hildebrandt H, Mühlenhoff M, Gerardy-Schahn R. Polysialylation of NCAM. Neurochem Res 2008;DOI: 10.1007/s11064-008-9724-7

Abstracts

2009 wurden 15 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bergfeld, Anne: Structure-function relationships of bacterial sialate O-acetyltransferases

Schmalhorst, Philipp: Biosynthesis of galactofuranose containing glycans and their relevance for the pathogenic fungus Aspergillus fumigatus

Diplome

Böhm, Raphael: Studien zu Struktur-Funktions-Beziehungen von rekombinanten prokaryontischen Polysialyltransferasen

Hündling, Dörte: Biochemische Charakterisierung der murinen CMP-Sianlinsäure Synthetase: Studien zur Identifizierung von Interaktionen mit SUMO-assoziierten Proteinen

Romanow, Angela: Untersuchungen zur Beteiligung von Proteinen der solute carrier (SLC) Familie 35 auf die Bereitstellung von UDP-Glucuronsäure und UDP-Xylose in ER und Golgi von Säugetierzellen

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

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

Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr.): Mitglied des Editorial Board beim Journal of Biological Chemistry

Patente

Stummeyer, Katharina (Dr. rer. nat.); Bethe, Andrea; Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Mühlenhoff, Martina (Dr. rer. nat.): Synthetic capsular polysaccharide of Neisseria meningitidis serogroup W-135, Y and X

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Direktor: Prof. Dr. Michael Manns
Tel.: 0511 / 532-3305 • E-Mail: manns.michael@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/gastro.html

Forschungsprofil

Die klinischen Schwerpunkte der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie umfassen das komplette Spektrum der Gastroenterologie und Hepatologie, diagnostische und interventionelle Endoskopie und Sonographie, gastrointestinale Onkologie, Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin. Interdisziplinär ist die Klinik eingebunden in die internistische Intensivmedizin, die Transplantationsmedizin und die Infektiologie mit einem eigenen Bettenbereich auf der Erwachseneninfektionsstation. Die wissenschaftlichen Schwerpunkte der Klinik sind in zwei der drei Forschungsschwerpunkte der Medizinischen Hochschule Hannover integriert – vor allem im Forschungsschwerpunkt I – Infektion, Immunität und Entzündungsforschung und Forschungsschwerpunkt II -Transplantation und Stammzell-Forschung. Die Klinik ist mit ihren Arbeitsgruppen beteiligt an Forschungsverbünden wie den Sonderforschungsbereichen 738 („Transplantation, Sprecher"), SFB 621 („Darm"), Transregio/SFB 77 („Liver Cancer", stellv Sprecher), klinische Forschergruppe KFO119 („HCC"), Graduiertenkolleg, Exzellenzcluster REBIRTH, DFG Einzelanträge sowie Kompetenznetz Hepatitis (Sprecherfunktion), Kompetenznetz Darmerkrankungen, IFB-Transplantation, EU-Projekte sowie nationale und internationale Stiftungen wie die Bill & Melinda Gates Foundation. Ganz aktuell wird der Schwerpunkt „Gastrointestinale Onkologie" seit dem 01.01.2010 gefördert durch den Transregio TR77 („Liver Cancer") zusammen mit dem Standort Heidelberg. Kooperationen mit der Helmholtz-Gemeinschaft (HZI Braunschweig und DKFZ Heidelberg) bestehen über die Helmholtz-Allianz „Immuntherapie gegen Krebs", das Twincore-Zentrum für klinische und experimentelle Infektionsforschung, den SFB 738 sowie den Transregio 77.

Forschungsprojekte

Zielgerichtete Virusreplikation zur Immuntherapie von Tumoren

Aktuelle Projekte:
1. Konstruktion von tumorspezifisch replizierenden Viren
2. Zielgerichtete Infektion von Tumorzellen
3. Untersuchung von Zelltodmechanismen der Virotherapie
4. Antitumorale Immunantwort durch tumorspezifische Virusreplikation

Generelles Konzept
Die Immunantwort gegen intrazelluläre Antigene aufgrund einer viralen Infektion ist ein wichtiger Mechanismus für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen, kann aber auch ausgenutzt werden, um eine antitumorale Immunantwort zu induzieren. Wir generierten in unserem Labor unterschiedliche tumorspezifisch replizierende Viren durch die Begrenzung der viralen Replikation auf wichtige tumorspezifische Alterationen im Telomerase- und p53-Signaltransduktionsweg. Unsere tumorspezifisch replizierenden Viren können in immundefizienten Tiermodellen einen infizierten Primärtumor zerstören und über die lymphogene Ausbreitung auch sehr effektiv Lymphknotenmetastasen infizieren (Abbildung 1). In immunkompetenten Tiermodelle hemmt auf der einen Seite die antivirale Immunantwort die Ausbreitung der Viren, aber auf der anderen Seite wird durch die tumorspezifische Virusreplikation eine antitumorale Immunatwort induziert, die sowohl viral infizierte als auch nicht infizierte Tumorzellen beseitigen kann. Das Ziel unserer Arbeitsgruppe ist die

Verbesserung der Technologie der onkolytischen Virotherapie sowie die Untersuchungen des Zusammenspiels der antiviralen und antitumoralen Immunantworten in präklinischen Tiermodellen.

Unsere neuen Ansätze sollen dabei in etablierte onkologische Therapiekonzepte integriert werden, um zukünftig das Überleben von Patienten mit soliden Tumoren in klinischen Studien zu verbessern.

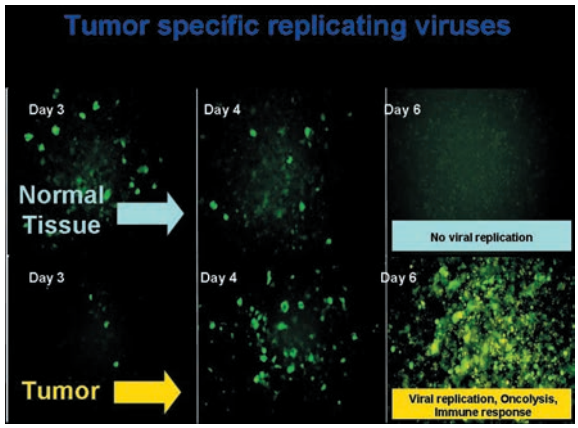


Abb. 1: Generelles Konzept der Virotherapie

1. Konstruktion von tumorspezifisch replizierenden Viren

Zur Generierung von tumorspezifisch replizierenden Viren verwendeten wir unterschiedliche Strategien:

1. Transkriptionelle Kontrolle von essentiellen viralen Genen durch den humanen Telomerase-Promotor

Im Gegensatz zu normalen Zellen zeigen ca. 90% der Tumoren eine Aktivität des Telomerase-Promotors. Wir konstruierten daher ein tumorspezifisch replizierendes Virus durch den Ersatz des natürlichen E1A-Protors mit dem humanen Telomerase-Promotor (hTert) (1). Während das hTert-Ad Virus eine effektive Replikation und Zerstörung von Telomerase-positiven Tumorzellen zeigt, findet in normalen Zellen nach der Infektion keine Virusreplikation statt, sodass die normalen Zellen geschützt sind.

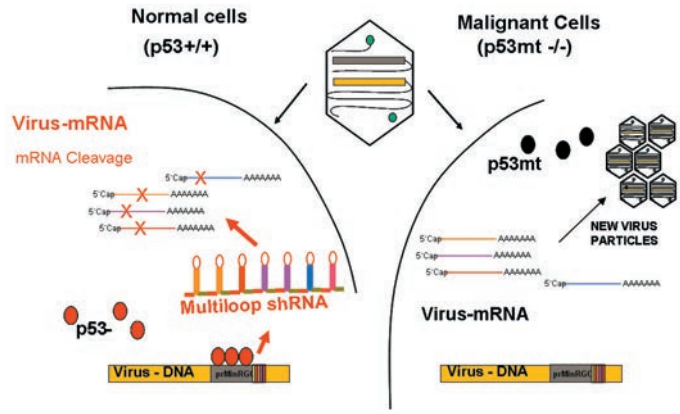


Abb. 2: P53-abhängige antivirale Netzwerk-RNAi als Kontrollmechanismus einer tumorspezifischen Virusreplikation

1.2. Tumor spezifische Virusreplikation durch p53-abhängige Expression eines transkriptionellen Repressors.

Über 50% der menschlichen Tumoren haben Mutationen des p53-Tumorsuppresorgens und bei vielen Tumoren mit nicht mutierten p53-Allelen wird der p53-Signalweg durch andere genetische oder epigenetische Alterationen zerstört. Zur onkolytischen Therapie dieser Tumoren entwickelten wir ein p53-abhängig replizierendes Virus (Adp53sensor) (2). Die tumorspezifische Replikation von Adp53sensor konnte gewährleistet werden durch die p53-abhängige Expression eines starken ranskriptionellen Repressors (Gal4-KRAB), welcher gegen essentielle virale Gene gerichtet

war. Interessanterweise zeigten unsere Ergebnisse, dass die Replikation von Adp53sensor hochspezifisch nur von Alterationen in der p53-vermittelten Transkription abhängig war und nicht durch die transkriptonelle Aktivität anderer p53-Familienmitglieder (p63, p73) behindert wurde. Hierdurch konnte erstmalig gezeigt werden, dass sich die Defekte der p53-Transaktiverung unabhängig vom Status der anderen p53-Familienmitglieder spezifisch für eine zielgerichtete Tumortherapie nutzen lassen.

1.3 Tumorspezifische Virusreplikation durch p53-abhängige RNAi

Wir konnten zeigen, dass es durch die Verwendung von RNAi-Netzwerken möglich ist, die virale Replikation in einer infizierten Zelle gezielt zu unterbinden. In Analogie zu Adp53sensor entwickelten wir ein RNAi-kontrolliertes onkolytisches Virus das für die Therapie von Tumoren mit p53-Alterationen geeignet ist (3). Die tumorspezifische Kontrolle der Virusreplikation wurde durch die p53-selektive Expression einer multi-Schleifen shRNA erreicht, welche gegen viele essentielle virale mRNAs gerichtet ist (Abb. 2).

2. Zielgerichtete Infektion von Tumorzellen

Die Effektivität der viralen Infektion ist ein sehr wichtiger Faktor in der onkolytischen Virotherapie. Wir konnten zeigen, dass durch die Fusion von Proteintransduktionsdomänen (Tat und VP22) an die Fiber-Köpfe der Adenoviren eine Rezeptor-unabhängige und sehr effektive Infektion ermöglicht wird. Im Vergleich zur natürlichen CAR-Rezeptor-vermittelten Infektion führt die Rezeptor-unabhängige Infektion von hTERT-Ad zu einer signifikant besseren Onkolyse (nicht nur in schlecht, sondern auch in gut infizierbaren Tumoren) und zu einer niedrigeren Lebertoxizität (4). Aktuelle Ansätze beinhalten die tumorspezifische Infektion über tumorspezifische Domäne (Abb. 3).

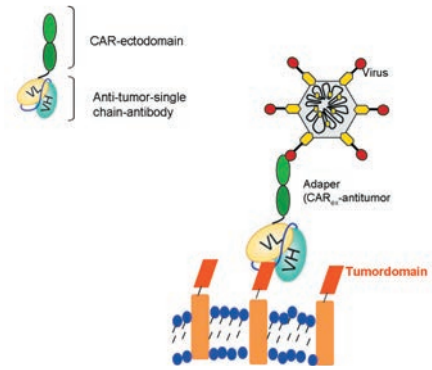


Abb. 3: Zielgerichtete Infektion von Tumorzellen durch Adapterproteine

3. Untersuchung der Zelltodmechanismen der Virotherapie

Die Natur des Zelltodes (Nekrose, Apoptose und Autophagie) scheint eine große Rolle für die Induktion einer Immunantwort zu spielen. In Vorarbeiten untersuchten wir, welche Veränderungen nach der adenoviralen Infektion in der normalen Zelle ablaufen und wie sich diese Mechanismen auf die Apoptose auswirken (5-9). Wir untersuchten u.a. die Rolle von TRAIL im Vergleich zu FasL in der adenoviralen Hepatitis. Durch eine RNAi-vermittelte Hemmung des gemeinsamen Mediators der rezeptorvermittelten Apoptose (Caspase 8) konnten wir die Toxizität der adenoviralen Infektion signifikant senken und zeigten gleichsam eine erfolgreiche therapeutische Anwendung von siRNA im Säugetier (5) (Abbildung 4). Weiterhin konnten wir zeigen, dass Bcl-xl ein wichtiger NFkB-abhängiger Antagonist der TRAIL-vermittelten Apoptose in der adenoviralen Hepatitis ist (8). Unsere Untersuchungen zeigten darüber hinaus, dass durch die tumorspezifische Replikation von Adenoviren (10) oder VSV (11) die Chemotherapie-Resistenz von Karzinomen durch die Elimination von MCL-1 durchbrochen wird. Interessanterweise ist die Virotherapie-induzierte antitumorale Immunantwort stark abhängig von der Apoptose (Caspaseaktivität) der infizierten Tumorzellen und kann durch Proteasominhibitoren signifikant gesteigert werden, wie wir kürzlich in einem HCC Mausmodell zeigen konnten (Boozari et al. in revision).

4. Antitumorale Immunantwort durch tumorspezifische Virusreplikation

4.1. Stimulation der antitumoralen Immunantwort durch Wanderung und Expansion von dendritischen Zellen in onkolytische Tumorherde

Um die Kreuzpräsentation von Tumorantigenen während der Virotherapie zu steigern, untersuchten wir den Einfluss von Flt3L und MIP1-α auf die Infiltration der viral infizierten Tumoren durch Immunzellen (12). Die Kombination von Flt3L und MIP1-α bewirkte eine signifikante Erhöhung der Anzahl der CD11c positiven Zellen sowie der CD3 positiven T-Zellen in den behandelten Tumoren. Im Vergleich zur alleinigen Impfung mit Peptid-beladenen dendritischen Zellen kam es durch eine tumorspezifische intratumorale Virusreplikation zu einer erhöhten spezifischen Antwort gegen Tumorantigene. Diese antitumorale Immunantwort konnte durch die intratumorale Expression von Flt3L/MIP1-alpha deutlich gesteigert werden. Interessanterweise wurde im therapeutischen Ansatz in präklinischen Tiermodellen nicht nur im viral infizierten Primärtumor, sondern auch in den nicht Virus-infizierten Lungenmetastasen eine Resistenz gegen die DC-Impfung durch die Virotherapie bzw. durch die Flt3L/MIP1-α-Virotherapie durchbrochen.

Abb. 4: RNAi-vermittelte Hemmung der LacZ-Genexpression in der Leber

4.2. Einfluss der Virusspezifität auf die Balance zwischen antiviraler und antitumoraler Immunantwort während einer onkolytischen Therapie

Um den Einfluss der Spezifität einer Virusreplikation auf die Induktion einer antiviralen im Vergleich zu einer antitumoralen Immunantwort zu untersuchen, konstuierten wir zunächst ein hochspezifisches doppelt-reguliertes Virus (Ad-p53T), welches nur in p53- und Telomerase-alterierten Tumorzellen replizieren kann (Gürlevik et al, submitted). Wir untersuchten sowohl die zytotoxische antivirale wie auch die antitumorale Immunantwort in Rahmen einer onkolytischen Therapie mit diesem hochspezifischen Virus im Vergleich zu einem homologen unspezifischen Virus. Wir konnten zeigen, dass die virale onkolytische Infektion von Tumoren eine zytotoxische antitumorale Immunantwort hervorruft, die unabhängig von der Spezifität der viralen Replikation verläuft. Im Gegensatz hierzu ist die angeborene und adaptive antivirale Immunantwort hochgradig abhängig von der Spezifität der Replikation der viralen DNA und RNA. Die hohe Selektivität des doppelt-regulierten Virus führte zu einer signifikant geringeren antiviralen Immunantwort im Rahmen einer Virotherapie und schützte die Tiere vor einem lebensbedrohlichen Leberversagen nach wiederholter intratumoraler Injektion der Viren.

Publikationen

(1) Wirth T, Zender L, Schulte B, Mundt B, Plentz R, Rudolph KL, et al. A telomerase-dependent conditionally replicating adenovirus for selective treatment of cancer. Cancer Res 2003 Jun 15;63(12):3181-8.

(2) Kuhnel F, Gurlevik E, Wirth TC, Struver N, Malek NP, Muller-Schilling M, et al. Targeting of p53-Transcriptional Dysfunction by Conditionally Replicating Adenovirus Is Not Limited by p53-Homologues. Mol Ther 2009 Dec 29.

(3) Gurlevik E, Woller N, Schache P, Malek NP, Wirth TC, Zender L, et al. p53-dependent antiviral RNA-interference facilitates tumor-selective viral replication. Nucleic Acids Res 2009 May 14.

(4) Kuhnel F, Schulte B, Wirth T, Woller N, Schafers S, Zender L, et al. Protein transduction domains fused to virus receptors improve cellular virus uptake and enhance oncolysis by tumor-specific replicating vectors. J Virol 2004

Dec;78(24):13743-54.
(5) Zender L, Hutker S, Liedtke C, Tillmann HL, Zender S, Mundt B, et al. Caspase 8 small interfering RNA prevents acute liver failure in mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2003 Jun 24;100(13):7797-802.
(6) Mundt B, Kuhnel F, Zender L, Paul Y, Tillmann H, Trautwein C, et al. Involvement of TRAIL and its receptors in viral hepatitis. FASEB J 2003 Jan;17(1):94-6.
(7) Mundt B, Wirth T, Zender L, Waltemathe M, Trautwein C, Manns MP, et al. Tumour necrosis factor related apoptosis inducing ligand (TRAIL) induces hepatic steatosis in viral hepatitis and after alcohol intake. Gut 2005 Nov;54(11):1590-6.
(8) Zender L, Hutker S, Mundt B, Waltemathe M, Klein C, Trautwein C, et al. NFkappaB-mediated upregulation of bcl-xl restrains TRAIL-mediated apoptosis in murine viral hepatitis. Hepatology 2005 Feb;41(2):280-8.
(9) Ito H, Aoki H, Kuhnel F, Kondo Y, Kubicka S, Wirth T, et al. Autophagic cell death of malignant glioma cells induced by a conditionally replicating adenovirus. J Natl Cancer Inst 2006 May 3;98(9):625-36.
(10) Wirth T, Kuhnel F, Fleischmann-Mundt B, Woller N, Djojosubroto M, Rudolph KL, et al. Telomerase-dependent virotherapy overcomes resistance of hepatocellular carcinomas against chemotherapy and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand by elimination of Mcl-1. Cancer Res 2005 Aug 15;65(16):7393-402.
(11) Schache P, Gurlevik E, Struver N, Woller N, Malek N, Zender L, et al. VSV virotherapy improves chemotherapy by triggering apoptosis due to proteasomal degradation of Mcl-1. Gene Ther 2009 Apr 16.
(12) Ramakrishna E, Woller N, Mundt B, Knocke S, Gurlevik E, Saborowski M, et al. Antitumoral immune response by recruitment and expansion of dendritic cells in tumors infected with telomerase-dependent oncolytic viruses. Cancer Res 2009 Feb 15;69(4):1448-58.

Projektleitung: Prof. Dr. med. Stefan Kubicka (MD), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Kooperationspartner: Dr. rer. nat. Florian Kühnel (PhD) Dr. vet. med. Bettina Mundt (MD), Dr. rer. nat. Norman Woller (PhD), Dr. rer. nat. Engin Gürlevik (PhD) Dr. rer. nat. Peter Schache (PhD) Arnold Kloos Sarah Knocke (MTA), Nina Strüver (MTA); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Krebshilfe, Wilhelm-Sander-Stiftung, Europäische Union, Klinische Forschergruppe KFO119, DFG Transregio-SFB TRR77.

Weitere Forschungsprojekte

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

Projektleitung: Bachmann, Oliver (Dr.); Förderung: DFG

Basolaterale Anionenaufnahmemechanismen des intestinalen Epithels: Pathophysiologische Bedeutung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Projektleitung: Oliver Bachmann (Dr.); Förderung: DFG, SFB 621

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

Projektleitung: Bantel, Heike (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schulze-Osthoff, Klaus (Prof. Dr.), Universität Tübingen; Förderung: DFG BA 2092/9-1

Die Beurteilung von Apoptosemarkern, die die Chemosensitivität bei HCC bestimmen und eine frühzeitige Identifizierung von chemotherapieresistenten Patienten ermöglichen

Projektleitung: Bantel, Heike (Prof. Dr.), Lehner, Frank (Dr.); Kooperationspartner: Müller-Schilling, Martina (PD Dr.), Universität Heidelberg; Förderung: DFG-TRR77, Teilprojekt C1

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

Projektleitung: Cornberg, Markus (Dr.); Förderung: DFG CO310/2-1

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

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

Kompetenznetz Hepatitis, Projekt 1.1 und Projekt 3.6

Projektleitung: Cornberg, Markus (Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

OPTEX Studie (Phase-IV Studie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, Genotyp 2/3) im Kompetenznetz Hepatitis

Projektleitung: Cornberg, Markus (Dr.) Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Essex Pharma GmbH

Hepatitis C – Genotyp 2/3 Register im Kompetenznetz Hepatitis

Projektleitung: Cornberg, Markus (Dr.); Kooperationspartner: Essex Pharma GmbH

Hepatitis B – Register im Kompetenznetz Hepatitis

Projektleitung: Cornberg, Markus (Dr.); Förderung: Hofmann-La Roche AG

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

Projektleitung: Greten, Tim (Prof. Dr.), Korangy, Firouzeh (Dr.); Förderung: DFG, KFO 119, Teilprojekt 6

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

Projektleitung: Greten, Tim (Prof. Dr.), Wedemeyer, Hans-Heinrich (Prof. Dr.); Förderung: DFG, SFG 738, Teilprojekt B2

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

Projektleitung: Greten, Tim (Prof. Dr.), Manns, Michael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Helmholtz Gesellschaft: Translational Biomedical Research: Translating Immunotherapy into Medicine in the Future

Myeloide Suppressor Zellen in der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Projektleitung: Greten, Tim (Prof. Dr.); Förderung: DFG, SFB 621

Viral infection of hepatocytes

Projektleitung: Von Hahn, Thomas (Dr.); Förderung: DFG, Emmy Noether-Programm, HA 4393/2-1

Funktion der Tight Junction in der Hepatitis C Virus Infektion von Hepatozyten

Projektleitung: Von Hahn, Thomas (Dr.); Förderung: HiLF MHH

Hepatic Autoantigens in APS-1 Syndrome.

Projektleitung: Jaeckel, Elmar (Dr.); Kooperationspartner: EU-Network EURAPS; Förderung: 6. EU Rahmenprogramm

Antigenspezifische regulatorische T Zellen zur Therapie der allogenen Transplantatabstossung.

Projektleitung: Jaeckel, Elmar (Dr.); Kooperationspartner: SFB738; Förderung: DFG, SFB 738 Teilprojekt B4

Identifikation, molekulare Charakterisierung und Isolation regulatorischer T Zellen.

Projektleitung: Jaeckel, Elmar (Dr.); Kooperationspartner: SFB 738; Förderung: DFG, SFB 738, Teilprojekt Z1

Leberbiospieprogramm nach Organtransplantation.

Projektleitung: Jaeckel, Elmar (Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.), Haller, Hermann (Prof. Dr.), Kreipe, Hans-Heinrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Meyer Heithuis, Christoph (Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie); Förderung: DFG, SFB 738, Teilprojekt Z2

Immune tolerance in regenerative medicine

Projektleitung: Jaeckel, Elmar (Dr.); Kooperationspartner: REBIRTH (MHH); Förderung: DFG, REBIRTH AG Immuntoleranz

In vivo Bestimmung von Betazellmasse und –funktion bei Diabetes

Projektleitung: Jaeckel, Elmar (Dr.); Kooperationspartner: BMBF Netzwerk Molecular in vivo imaging of cellular therapeutics – CeTheProbes; Förderung: BMBF, Förderkennzeichen 01EZ0814, Teilprojekt 5

Humane regulatorische T Zellen in der Transplantation solider Organe. Förderung: BMBF

Projektleitung: Jaeckel, Elmar (Dr.); Kooperationspartner: IFB-Tx, MHH; Förderung: BMBF

Induktion einer Immunantwort durch tumorspezifisch replikative adenovirale Vektoren zur Therapie des hepatozellulären Karzinoms

Projektleitung: Kubicka, Stefan (Prof. Dr.); Förderung: DFG, KFO 119/2, Teilprojekt 7: „Molekulare Grundlagen und konsekutive Therapieansätze beim hepatozellulären Karzinom"

Entwicklung von molekularen Therapiestrategien beim HCC

Projektleitung: Grünwald, Victor (Dr.) und Kubicka, Stefan (Prof.Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V., Projekt 106115

Gentherapeutische Strategien zur Verbesserung der Hepatozyten-Transplantation

Projektleitung: Kubicka, Stefan (Prof. Dr.), Malek, Nisar (Prof. Dr.); Förderung: DFG, SFB 738, Teilprojekt C1

Generierung von hoch-selektiven tumorspezifisch replizierenden Viren durch RNAi und Nutzung der tumorspezifischen Eigenschaften in den p53- und Telomerase-Signaltransduktionswegen.

Projektleitung: Kubicka, Stefan (Prof. Dr.), Kühnel, Florian (Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe (107860)

Charakterisierung einer systemischen Immunantwort gegen Tumorantigene, die durch eine lokale intratumorale virale Replikation ausgelöst wird.

Projektleitung: Kubicka, Stefan (Prof. Dr.), Zender, Lars (Prof. Dr.); Förderung: Wilhelm-Sander-Stiftung: Antragsnummer: 2009.005.1

Viroimmuntherapie des HCC: Rekrutierung und Expansion dendritischer Zellen durch tumor-spezifisch replizierende Viren

Projektleitung: Kubicka, Stefan (Prof. Dr.), Kühnel, Florian (Dr.); Förderung: DFG. TRR77, Teilprojekt C07

Kontrolle proteolytischer Mechanismen zur Aufrechterhaltung der Gewebshomöostase in Leberepithelien

Projektleitung: Malek, Nisar (Prof. Dr.); Förderung: DFG, KFO 119

Identifizierung des molekularen Mechanismus, durch den p27kip1 die Differenzierung von Kolonkarzinomen beeinflusst

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

Identifizierung und funktionelle Analyse neuer Wirkstoffkandidaten

Projektleitung: Malek, Nisar (Prof. Dr.), Frank, Ronald (Dr.), HZI Braunschweig Chemische Biologie und Kalesse, Markus (Prof. Dr.), LUH, Organische Chemie; Förderung: BMBF

Charakterisierung und Qualitätskontrolle von primären Hepatozyten und hepatischen Progenitorzellen durch standisierte Analyse von Markern des hepatischen Phänotyps und Parametern der zellulären hepatischen Funktion. Verbundprojekt: START-MSC (Teilprojekt 8(Projektleiter: Michael Ott Förderung: Bundesministerium für Forschung und Technologie (BmbF)

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

Lentiviral induzierte insertionelle Mutagenese in der Gentherapie von hereditären Lebererkerkrankungen.

Projektleitung: Ott, Michael (Prof. Dr.); Modlich, Ute (Dr.); Kooperationspartner: Partnergruppen des SFB 738; Förderung: DFG, SFB 738, Teilprojekt C3

Strukturelle Förderung im Rahmen des Exzellenzklusters „Rebirth" und Einrichtung einer „Junior Research Group": Hepatische Zelltherapie" K

Projektleitung: Michael (Prof. Dr.); Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Leiter der „Junior Research Group": Bock, Michael (Dr.); Kooperationspartner: Cantz, Tobias (Dr.), Junior Research Group "Stem cells", Schambach, Axel (Dr.) Abt. Exp. Hämatologie

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

Projektleitung: Rifai, Kinan (PD Dr.); Kooperationspartner: Fresenius Medical Care Deutschland AG, Bad Homburg

Long term follow-up of Budd Chiari Syndrome

Projektleitung: Rifai, Kinan (PD Dr.); Kooperationspartner: European Network for Vascular disorders of the liver (EN-Vie)

Beurteilung des Leberfibrosestadiums mit der Acoustic Radiation Force Impulse- Imaging im Vergleich zur transienten Elastographie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C

Projektleitung: Rifai, Kinan (PD Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hep Net, Siemens AG, München

Characterisation of polypoid gallbladder lesions with contrast enhanced ultrasound (IIS-027)

Projektleitung: Rifai, Kinan (PD Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Bracco Imaging s.p.a., Milano, Italia

Stellenwert der transienten Elastographie nach Lebertransplantation Unterstützung durch Novartis Deutschland GmbH, Nürnberg

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

A Study of INT-747 (6-ECDCA) monotherapy in Patients with Primary Biliary Cirrhosis (INT-747 201)

Projektleitung: Manns, Michael P. (Prof. Dr.), Rifai, Kinan (PD Dr.); Kooperationspartner: Intercept Pharmaceuticals Inc., San Diego, USA

A Study of INT-747 (6-ECDCA) in Combination with Ursodeoxycholic Acid (URSO®,UDCA) in Patients with Primary Biliary Cirrhosis (INT-747 202) I

Projektleitung: Manns, Michael P. (Prof. Dr.), Rifai, Kinan (PD Dr.); Kooperationspartner: Intercept Pharmaceuticals Inc., San Diego, USA

Cellular mechanisms of intestinal bicarbonate transport: Physiological significance and molecular interactions of the apical Cl-/HCO3- exchangers Slc26a6 and Scl26a3 in the small intestine

Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Manoocher Soleimani, Cincinnati; Förderung: DFG Se 460/13-4

„Physiologische Funktion und Regulation der SLC26a7 und SLC26a9 in der Magenschleimhaut"

Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Manoocher Soleimani, Cincinnati; Förderung: DFG Se 460/9-6

Dopamine and gastrointestinal mucosal protection – from the molecular mechanisms to the physiological significance in health and disease

Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Zhu, Jinxia; Förderung: Deutsch-chinesisches Kooperationsprojekt DFG-CHV113

"Molecular mechanisms of HCO3- transport in pancreatic ducts"

Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hegyi, Peter und Rakonczay, Zoltan, Szeged; Förderung: Deutsch-ungarisches Kooperationsprojekt DFG-436 UNG 113/190/01

Rolle der PDZ-Adaptorproteine der NHERF Familie in der Regulation intestinaler Salztransport und Barrierefunktionen SFB 621 „Pathophysiologie der intestinalen Mukosa" Projekt C9

Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Kooperationspartner: DeJonge, Hugo Rotterdam, Donowitz, Mark und Weinman, Ed, Balitmore, Chris Yun, Emory, Matthias Hornef, MHH, u.a.; Förderung: DFG, SFB 621, Teilprojekt C9

Kann das verkürzte CFTR-Protein (Delta F508-CFTR) den epithelialen Bikarbonat Transport erhöhen? Molekulare Mechanismen und therapeutische Implikationen

Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kooperation mit Hugo deJonge, Rotterdam, Georg Lamprecht, Tübingen; Förderung: Mukoviszidose e.V. Stiftung

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.); Kooperationspartner: Abbot GmbH Pharma

Role of CFTR and the NHERF-PDZ adapter family in the protective action of dopamine of the duodenal mucosa

Projektleitung: Singh, Anurag Kumar (PhD); Förderung: HiLF MHH

Etablierung der Xylitmessung im Vergleich zur Glukose beim Menschen

Projektleitung: Schneider, Andrea (Dr.), Momma, Michael (Dr.); Kooperationspartner: B. Braun Melsungen AG

Ernährungsstatus, Aktivität und Muskelkraft unter heimparenteraler Ernährung

Projektleitung: Schneider, Andrea (Dr.). Girke, Jutta (Dr.); Kooperationspartner: TravaCare GmbH

Molekulare Grundlagen und genetische Variabilität der mukosalen UDP-Glukuronosyltransferase (UGT)-Genregulation im Menschen und der humanisierten UGT1A-SNP-C57BL/6 Maus.

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

Charakterisierung der Rolle von Metabolisierungsenzym- und Transporterpolymorphismen beim hepatozellulären Karzinom

Projektleitung: Strassburg, Christian (Prof. Dr.), Buhr, J.; Förderung: DFG, KFO 119/1-2 Teilprojekt 6 STR493/5-P

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

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

Bedeutung von Bid für die Fibrogenese und Karzinogenese in der Leber

Projektleitung: Vogel, Arndt (PD Dr.); Förderung: DFG, KFO 119

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

Projektleitung: Vogel, Arndt (PD Dr.); Förderung: DFG

The Role of BID phosphorylation in liver diseases

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

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

Projektleitung: Wedemeyer, Jochen (Dr.) Strassburg, Christian (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.), Becker, Thomas (PD Dr.); Förderung: IFB-Tx

Analyse der Interaktion von Mastzellen und natürlichen Killerzellen in der Tumorimmunologie Förderung: Krebshilfe Förderkennzeichen 108564

Projektleitung: Wedemeyer, Jochen (Dr.); Kooperationspartner: AG Prof. Greten, Dr. Korangy; Förderung: Deutsche Krebshilfe, 108564

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

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

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

Projektleitung: Greten, Tim (Prof. Dr.), Wedemeyer, Hans-Heinrich (Prof. Dr.); Förderung: DFG, SFB 738, Teilprojekt B2

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

Projektleitung: Wedemeyer, Hans-Heinrich (Prof. Dr.); Förderung: BMBF-Netzwerk: Host and viral determinants for susceptibility and resistance to hepatitis C virus infection Kennzeichen 01KI0788

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, Wedemeyer, Hans-Heinrich (Prof. Dr.), Thimme, Robert, Grüner, Norbert; Förderung: BMBF – Kompetenznetz Hepatitis

Novel Mouse Models for Testing HIV and HCV Vaccines

Projektleitung: Jim Di Santo, Dina Kremsdorf, Hergen Spits, Rudi Balling, Carlos Guzman, Michael Ott, Heiner Wedemeyer, Michael P. Manns, Charly Rice; Kooperationspartner: Bill and Melinda Gates Foundation Grand Challenge Project

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

Projektleitung: Wedemeyer, Hans-Heinrich (Prof. Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

A multicenter randomised study comparing the efficacy of pegylated interferon-alfa 2a plus placebo vs. pegylated interferon-alfa-2a plus tenofovir for the treatment of chronic delta hepatitis – The Hep-Net International Delta Hepatitis Interventional Trial II (HIDIT-II)

Projektleitung: Wedemeyer, Hans-Heinrich (Prof. Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Roche Pharmaceuticals & Gilead Sciences

Joint Research Group „Chronic Infection and Cancer"

Projektleitung: Lars Zender (Prof. Dr.); Förderung: German Research Foundation (Emmy Noether Programme) and the Helmholtz Association of German Research Centres (Helmholtz Impuls und Vernetzungsfond)

RNAi screening for Synthetic lethalities and Treatment response modifiers of targeted therapies in Hepatocellular Carcinoma Förderung: DFG, TRR77

Projektleitung: Zender, Lars (Prof. Dr.), Geffers, Robert; Förderung: DFG, SFB-TRR77, Teilprojekt B4

Projekttitel: „Liver Regeneration" (Teilprojekt im Rahmen des Rebirth Excellenzclusters

Projektleitung: Zender, Lars (Prof. Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Untersuchungen zum Lebenszyklus von Hepatitisviren im Mausmodell

Projektleitung: Wursthorn, Karsten (Dr.); Förderung: HiLF MHH

Bestimmung von Seromarkern bei chronischer Hepatitis B Virusinfektion

Projektleitung: Wursthorn, Karsten (Dr.), Wedemeyer, Hans-Heinrich (Prof.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Novartis Pharma AG

Entwicklung von quantitativen Methoden zur Bestimmung von Hepatitis B Seromarkern

Projektleitung: Wursthorn, Karsten (Dr.), Wedemeyer, Hans-Heinrich (Prof.Dr.); Kooperationspartner: Roche Diagnostics Ltd

Proteinanalyse von Gallensaft zur Früherkennung cholangiocellulärer Karzinome

Projektleitung: Lankisch, Tim (Dr.); Kooperationspartner: Firma Mosaics; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft, IFB-Tx

Mikrobiologische Analyse von Gallensaft bei Patienten mit Cholangitis

Projektleitung: Lankisch, Tim (Dr.); Kooperationspartner: Medizinsche Mikrobiologie; Förderung: IFB-Tx

Originalpublikationen

Aigner E, Strassburg CP, Strasser M, Pohla-Gubo G, Dietze O, Hutter J, Manns MP, Datz C. Transient autoimmune hepatitis induced by a thymoma. Am J Gastroenterol 2009;104(5):1332-1334

Aslan JE, You H, Williamson DM, Endig J, Youker RT, Thomas L, Shu H, Du Y, Milewski RL, Brush MH, Possemato A, Sprott K, Fu H, Greis KD, Runckel DN, Vogel A, Thomas G. Akt and 14-3-3 control a PACS-2 homeostatic switch that integrates membrane traffic with TRAIL-induced apoptosis. Mol Cell 2009;34(4):497-509

Bantel H, Bahr MJ, Schulze-Osthoff K. An apoptosis biomarker for prediction of nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2009;50(3):991

Bantel H, Schulze-Osthoff K. Cell death in sepsis: a matter of how, when, and where. Crit Care 2009;13(4):173

Bardakjian TM, Schneider AS, Ng D, Johnston JJ, Biesecker LG. Association of a de novo 16q copy number variant with a phenotype that overlaps with Lenz microphthalmia and Townes-Brocks syndromes. BMC Med Genet 2009;10:137

Beckmann MG, Bahr MJ, Hadem J, Bredt M, Wedemeyer H, Schneider AS, Kubicka S, Manns MP, Strassburg CP, Wedemeyer J. Clinical relevance of transjugular liver biopsy in comparison with percutaneous and laparoscopic liver biopsy. Gastroenterol Res Pract 2009;2009:947014

Behera K, Malek NI, Pandey S. Visual evidence for formation of water-in-ionic liquid microemulsions. Chemphyschem 2009;10(18):3204-3208

Boeck S, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt D, Kettner E, Märten A, Winkelmann C, Klein S, Kojouharoff G, Gauler T, Fischer von Weikersthal L, Clemens MR, Geissler M, Greten TF, Hegewisch-Becker S, Neugebauer S, Heinemann V. Erlotinib 150 mg daily plus chemotherapy in advanced pancreatic cancer: an interim safety analysis of a multicenter, randomized, cross-over phase III trial of the ‚Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie'. Anticancer Drugs 2010;21(1):94-100

Buchenauer T, Behrendt P, Bode FJ, Horn R, Brabant G, Stephan M, Nave H. Diet-induced obesity alters behavior as well as serum levels of corticosterone in F344 rats. Physiol Behav 2009;98(5):563-569

Buitrago-Molina LE, Pothiraju D, Lamle J, Marhenke S, Kossatz U, Breuhahn K, Manns MP, Malek N, Vogel A. Rapamycin delays tumor development in murine livers by inhibiting proliferation of hepatocytes with DNA damage. Hepatology 2009;50(2):500-509

Burkhardt O, Ellis S, Burhenne H, Kaever V, Hadem J, Kielstein JT, Welte T. High caspofungin levels in alveolar cells of a lung transplant patient with suspected pulmonary aspergillosis. Int J Antimicrob Agents 2009;34(5):491-492

Burkhardt O, Rauch K, Kaever V, Hadem J, Kielstein JT, Welte T. Tigecycline possibly underdosed for the treatment of pneumonia: a pharmacokinetic viewpoint. Int J Antimicrob Agents 2009;34(1):101-102

Chidiac JJ, Al-Asmar B, Rifai K, Jabbur SJ, Saade NE. Inflammatory mediators released following application of irritants on the rat injured incisors. The effect of treatment with anti-inflammatory drugs. Cytokine 2009;46(2):194-200

Christen U, Hintermann E, Jaeckel E. New animal models for autoimmune hepatitis. Semin Liver Dis 2009;29(3):262-272

Ciesek S, Rifai K, Bahr MJ, Boozari B, Steinmann E, Helfritz FA, Wedemeyer H, Manns MP, Gebel M. Membranous Budd-Chiari syndrome in Caucasians. Scand J Gastroenterol 2010;45(2):226-234

Ciesek S, Steinmann E, Wedemeyer H, Manns MP, Neyts J, Tautz N, Madan V, Bartenschlager R, von Hahn T, Pietschmann T. Cyclosporine A inhibits hepatitis C virus nonstructural protein 2 through cyclophilin A. Hepatology 2009;50(5):1638-1645

David S, Kümpers P, Hellpap J, Horn R, Leitolf H, Haller H, Kielstein JT. Angiopoietin 2 and Cardiovascular Disease in Dialysis and Kidney Transplantation. Am J Kidney Dis 2009;53(5):770-778

de Boer JF, Bahr MJ, Böker KH, Manns MP, Tietge UJ. Plasma levels of PBEF/Nampt/visfatin are decreased in patients with liver cirrhosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009;296(2):G196-201

Deterding K, Wiegand J, Grüner N, Hahn A, Jäckel E, Jung MC, Buggisch P, Galle P, Berg T, Hinrichsen H, Potthoff A, Zeuzem S, Cornberg M, Manns M, Wedemeyer H. The german hep-net acute hepatitis C cohort: impact of viral and host factors on the initial presentation of acute hepatitis C virus infection. Z Gastroenterol 2009;47(6):531-540

Dieterich DT, Rizzetto M, Manns MP. Management of chronic hepatitis C patients who have relapsed or not responded to pegylated interferon alfa plus ribavirin. J Viral Hepat 2009;16(12):833-843

Dintsios CM, Haverkamp A, Wiegand J, Gerlach T, Wedemeyer H, Pape G, Manns MP, Krauth C. Economic evaluation of early monotherapy versus delayed monotherapy or combination therapy in patients with acute hepatitis C in Germany. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010;22(3):278-288

Erhardt A, Deterding K, Benhamou Y, Reiser M, Forns X, Pol S, Calleja JL, Ross S, Spangenberg HC, Garcia-Samaniego J, Fuchs M, Enriquez J, Wiegand J, Stern J, Wu K, Kukolj G, Marquis M, Beaulieu P, Nehmiz G, Steffgen J, BILB 1941 Study Group. Safety, pharmacokinetics and antiviral effect of BILB 1941, a novel hepatitis C virus RNA polymerase inhibitor, after 5 days oral treatment. Antivir Ther 2009;14(1):23-32

Frerker N, Raber K, Bode F, Skripuletz T, Nave H, Klemann C, Pabst R, Stephan M, Schade J, Brabant G, Wedekind D, Jacobs R, Jorns A, Forssmann U, Straub RH, Johannes S, Hoffmann T, Wagner L, Demuth HU, von Hörsten S. Phenotyping of congenic dipeptidyl peptidase 4 (DP4) deficient Dark Agouti (DA) rats suggests involvement of DP4 in neuro-, endocrine, and immune functions. Clin Chem Lab Med 2009;47(3):275-287

Freund N, Manns M, Rose J. A method for the evaluation of intracranial tetrodotoxin injections. J Neurosci Methods 2010;186(1):25-28

Ganzenmueller T, Henke-Gendo C, Schlue J, Wedemeyer J, Huebner S, Heim A. Quantification of cytomegalovirus DNA levels in intestinal biopsies as a diagnostic tool for CMV intestinal disease. J Clin Virol 2009;46(3):254-258

Ghosh A, Koestner W, Hapke M, Schlaphoff V, Länger F, Baumann R, Koenecke C, Cornberg M, Welte K, Blazar BR, Sauer MG. Donor T cells primed on leukemia lysate-pulsed recipient APCs mediate strong graft-versus-leukemia effects across MHC barriers in full chimeras. Blood 2009;113(18):4440-4448

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, Malek N. Die medikamentöse Therapie des HCC mit Sorafenib: der Beginn einer neuen Ära in der Behandlung des HCC. Z Gastroenterol 2009;47(1):55-60

Grgurevic I, Boozari B, Kujundzic M, Brkljacic B. Dopler jetrene cirkulacije. Lijec Vjesn 2009;131(7-8):211-217

Gurlevik E, Woller N, Schache P, Malek NP, Wirth TC, Zender L, Manns MP, Kubicka S, Kuhnel F. p53-dependent antiviral RNA-interference facilitates tumor-selective viral replication. Nucleic Acids Res 2009;37(12):e84

Haridass D, Yuan Q, Becker PD, Cantz T, Iken M, Rothe M, Narain N, Bock M, Nörder M, Legrand N, Wedemeyer H, Weijer K, Spits H, Manns MP, Cai J, Deng H, Di Santo JP, Guzman CA, Ott M. Repopulation efficiencies of adult hepatocytes, fetal liver progenitor cells, and embryonic stem cell-derived hepatic cells in albumin-promoter-enhancer urokinase-type plasminogen activator mice. Am J Pathol 2009;175(4):1483-1492

Haybaeck J, Zeller N, Wolf MJ, Weber A, Wagner U, Kurrer MO, Bremer J, Iezzi G, Graf R, Clavien PA, Thimme R, Blum H, Nedospasov SA, Zatloukal K, Ramzan M, Ciesek S, Pietschmann T, Marche PN, Karin M, Kopf M, Browning JL, Aguzzi A, Heikenwalder M. A lymphotoxin-driven pathway to hepatocellular carcinoma. Cancer Cell 2009;16(4):295-308

Hegewisch-Becker S, Vanhoefer U, Kubicka S, Pech M, Moehler M, Riess H, Hartmann JT, Malek N, Rödel C, Arnold D. Palliative Therapie des kolorektalen Karzinoms. Onkologie 2009;32(Suppl 2):13-16

Heidrich B, Deterding K, Tillmann HL, Raupach R, Manns MP, Wedemeyer H. Virological and clinical characteristics of delta hepatitis in Central Europe. J Viral Hepat 2009;16(12):883-894

Heringlake S, Hofdmann M, Fiebeler A, Manns MP, Schmiegel W, Tannapfel A. Identification and expression analysis of the aldo-ketoreductase1-B10 gene in primary malignant liver tumours. J Hepatol 2010;52(2):220-227

Heringlake S, Schütte A, Flemming P, Schmiegel W, Manns MP, Tillmann HL. Presumed cryptogenic liver disease in Germany: High prevalence of autoantibody-negative autoimmune hepatitis, low prevalence of NASH, no evidence for occult viral etiology. Z Gastroenterol 2009;47(5):417-423

Hildebrand H, Kühnel D, Potthoff A, Mackenzie K, Springer A, Schirmer K. Evaluating the cytotoxicity of palladium/magnetite nano-catalysts intended for wastewater treatment. Environ Pollut 2010;158(1):65-73

Hissar SS, Kumar M, Tyagi P, Goyal A, Suneetha PV, Agarwal S, Rastogi A, Sakhuja P, Sarin SK. Natural history of hepatic fibrosis progression in chronic hepatitis C virus infection in India. J Gastroenterol Hepatol 2009;24(4):581-587

Höblinger A, Erdmann C, Strassburg CP, Sauerbruch T, Lammert F. Coinheritance of hereditary spherocytosis and reversibility of cirrhosis in a young female patient with hereditary hemochromatosis. Eur J Med Res 2009;14(4):182-184

Hoechst B, Voigtlaender T, Ormandy L, Gamrekelashvili J, Zhao F, Wedemeyer H, Lehner F, Manns MP, Greten TF, Korangy F. Myeloid derived suppressor cells inhibit natural killer cells in patients with hepatocellular carcinoma via the NKp30 receptor. Hepatology 2009;50(3):799-807

Hoeper MM, Olsson KM, Schneider A, Golpon H. Severe hepatitis associated with sitaxentan and response to glucocorticoid therapy. Eur Respir J 2009;33(6):1518-1519

Huarte E, Fisher J, Turk MJ, Mellinger D, Foster C, Wolf B, Meehan KR, Fadul CE, Ernstoff MS. Ex vivo expansion of tumor specific lymphocytes with IL-15 and IL-21 for adoptive immunotherapy in melanoma. Cancer Lett 2009;285(1):80-88

Iken M, Brandhorst H, Korsgren O, Brandhorst D. Pig pancreas oxygenation at 20 degrees C increases islet ATP generation but deteriorates islet function. Cell Transplant 2009;18(7):745-751

Jaeckel E, Lehner F. Pankreas- und Inseltransplantation. Internist (Berl) 2009;50(5):536-549

Jirmo AC, Koya RC, Sundarassety BS, Pincha M, Yu GY, Lai M, Bakshi R, Schlaphoff V, Grabowski J, Behrens G, Wedemeyer H, Stripecke R. Monocytes transduced with lentiviral vectors expressing hepatitis C virus nonstructural proteins and differentiated into dendritic cells stimulate multi-antigenic CD8(+) T cell responses. Vaccine 2010;28(4):922-933

Karlsen TH, Franke A, Melum E, Kaser A, Hov JR, Balschun T, Lie BA, Bergquist A, Schramm C, Weismüller TJ, Gotthardt D, Rust C, Philipp EE, Fritz T, Henckaerts L, Weersma R, Stokkers P, Ponsioen CY, Wijmenga C, Sterneck M, Nothnagel M, Hampe J, Teufel A, Runz H, Rosenstiel P, Stiehl A, Vermeire S, Beuers U, Manns M, Schrumpf E, Boberg KM, Schreiber S. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2010;138(3):1102-1111

Kielstein JT, Hesse G, Bahr MJ, Tsikas D, Terkamp C, Martens-Lobenhoffer J, Manns MP, Haller H, Panning B, Bode-Böger SM, Gebel M. Procedure-related pulmonary

hypertension in patients with hepatocellular carcinoma undergoing percutaneous ethanol injection--role of ethanol, hemolysis, asymmetric dimethylarginine, and the nitric oxide system. Crit Care Med 2009;37(4):1483-1485

Klade CS, Kubitschke A, Stauber RE, Meyer MF, Zinke S, Wiegand J, Zauner W, Aslan N, Lehmann M, Cornberg M, Manns MP, Reisner P, Wedemeyer H. Hepatitis C virus-specific T cell responses against conserved regions in recovered patients. Vaccine 2009;27(23):3099-3108

Krisper P, Tiran B, Fliser D, Haditsch B, Stadlbauer V, Otto R, Ernst T, Kretschmer U, Stauber RE, Haller H, Holzer H, Manns MP, Rifai K. Efficacy and Safety of Anticoagulation With Heparin Versus Heparin Plus Epoprostenol in Patients Undergoing Extracorporeal Liver Support With Prometheus. Artif Organs 2009;DOI: 10.1111/j.1525-1594.2009.00793.x

Kubicka S, Geissler M, Bruch HP, Trarbach T. Laparoskopische Chirurgie und adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms. Onkologie 2009;32(Suppl 2):3-6

Kühnel F, Gürlevik E, Wirth TC, Strüver N, Malek NP, Müller-Schilling M, Manns MP, Carnero A, Zender L, Kubicka S. Targeting of p53-Transcriptional Dysfunction by Conditionally Replicating Adenovirus Is Not Limited by p53-Homologues. Mol Ther 2009;DOI: 10.1038/mt.2009.298

Kümpers P, Hellpap J, David S, Horn R, Leitolf H, Haller H, Haubitz M. Circulating angiopoietin-2 is a marker and potential mediator of endothelial cell detachment in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. Nephrol Dial Transplant 2009;24(6):1845-1850

Lankiewicz S, Zimmermann S, Hollmann C, Hillemann T, Greten TF. Circulating tumour cells as a predictive factor for response to systemic chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. Mol Oncol 2008;2(4):349-355

Lankisch TO, Behrens G, Ehmer U, Möbius U, Rockstroh J, Wehmeier M, Kalthoff S, Freiberg N, Manns MP, Schmidt RE, Strassburg CP. Gilbert's syndrome and hyperbilirubinemia in protease inhibitor therapy--an extended haplotype of genetic variants increases risk in indinavir treatment. J Hepatol 2009;50(5):1010-1018

Lankisch TO, Jaeckel E, Strassburg CP. The autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy or autoimmune polyglandular syndrome type 1. Semin Liver Dis 2009;29(3):307-314

Lankisch TO, Mourier O, Sokal EM, Habes D, Lacaille F, Bridoux-Henno L, Hermeziu B, Lenaerts C, Strassburg CP, Jacquemin E. AIRE gene analysis in children with autoimmune hepatitis type I or II. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;48(4):498-500

Legrand N, Ploss A, Balling R, Becker PD, Borsotti C, Brezillon N, Debarry J, de Jong Y, Deng H, Di Santo JP, Eisenbarth S, Eynon E, Flavell RA, Guzman CA, Huntington ND, Kremsdorf D, Manns MP, Manz MG, Mention JJ, Ott M, Rathinam C, Rice CM, Rongvaux A, Stevens S, Spits H, Strick-Marchand H, Takizawa H, van Lent AU, Wang C, Weijer K, Willinger T, Ziegler P. Humanized mice for modeling human infectious disease: challenges, progress, and outlook. Cell Host Microbe 2009;6(1):5-9

Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, Al-Batran SE, Hofheinz R, Thuss-Patience P, Moehler M, Grabowski P, Arnold D, Greten T, Müller L, Röthling N, Peschel C, Langer R, Lordick F. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Ann Oncol 2009;20(10):1667-1673

Macke C, Prenzler NK, Horn R, Brabant G, Nave H. Ghrelin treatment increases receptor-bound leptin in healthy and endotoxemic obese Lewis rats. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009;117(9):473-479

Malz M, Weber A, Singer S, Riehmer V, Bissinger M, Riener MO, Longerich T, Soll C, Vogel A, Angel P, Schirmacher P, Breuhahn K. Overexpression of far upstream element binding proteins: a mechanism regulating proliferation and migration in liver cancer cells. Hepatology 2009;50(4):1130-1139

Manns M, Güntürkün O. Dual coding of visual asymmetries in the pigeon brain: the interaction of bottom-up and top-down systems. Exp Brain Res 2009;DOI: 10.1007/s00221-009-1702-z

Manns MP, Vergani D. Autoimmune hepatitis. Semin Liver Dis 2009;29(3):239-240

Manns MP. Prof. Daniel Shouval. J Hepatol 2009;51(4):620-622

Manns MP. Weit verbeitet und meistens unerkannt: Chronische Hepatitis B: die stumme Epidemie. MMW Fortschr Med 2009;151(21):7

Manohar K, Suneetha PV, Sukriti, Pati NT, Gupta AC, Hissar S, Sakhuja P, Sarin SK. Association of IL-18 promoter polymorphism with liver disease severity in HCV-infected patients. Hepatol Int 2009;3(2):371-377

Mederacke I, Wedemeyer H, Ciesek S, Steinmann E, Raupach R, Wursthorn K, Manns MP, Tillmann HL. Performance and clinical utility of a novel fully automated quantitative HCV-core antigen assay. J Clin Virol 2009;46(3):210-215

Mederacke I, Wedemeyer H, Manns MP. Boceprevir, an NS3 serine protease inhibitor of hepatitis C virus, for the treatment of HCV infection. Curr Opin Investig Drugs 2009;10(2):181-189

Mederacke I, Wedemeyer H. Nitazoxanide for the treatment of chronic hepatitis C New opportunities but new challenges? Ann Hepatol 2009;8(2):166-168

Mederacke I, Wursthorn K, Kirschner J, Rifai K, Manns MP, Wedemeyer H, Bahr MJ. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. Liver Int 2009;29(10):1500-1506

Meyburg J, Alexandrova K, Barthold M, Kafert-Kasting S, Schneider AS, Attaran M, Hoerster F, Schmidt J, Hoffmann GF, Ott M. Liver cell transplantation: basic investigations for safe application in infants and small children. Cell Transplant 2009;18(7):777-786

Meyburg J, Das AM, Hoerster F, Lindner M, Kriegbaum H, Engelmann G, Schmidt J, Ott M, Pettenazzo A, Lücke T, Bertram H, Hoffmann GF, Burlina A. One liver for four children: first clinical series of liver cell transplantation for severe neonatal urea cycle defects. Transplantation 2009;87(5):636-641

Morice Y, Ratinier M, Miladi A, Chevaliez S, Germanidis G, Wedemeyer H, Laperche S, Lavergne JP, Pawlotsky JM. Seroconversion to hepatitis C virus alternate reading frame protein during acute infection. Hepatology 2009;49(5):1449-1459

Nalapareddy P, Schungel S, Hong JY, Manns MP, Jaeschke H, Vogel A. The BH3-only protein bid does not mediate death-receptor-induced liver injury in obstructive cholestasis. Am J Pathol 2009;175(3):1077-1085

Neumann T, Reinsch N, Neuhaus K, Brockmeyer N, Potthoff A, Esser S, Hower M, Neumann A, Mostardt S, Gelbrich G, Erbel R, für die HIV-HEART-Studie sowie die Kompetenznetze Herzinsuffizienz und HIV/AIDS. Wertigkeit des Biomarkers BNP bei HIV-infizierten Patienten. Herz 2009;34(8):634-640

Nie S, Cornberg M, Selin LK. Resistance to vaccinia virus is less dependent on TNF under conditions of heterologous immunity. J Immunol 2009;183(10):6554-6560

Patzke N, Ocklenburg S, van der Staay FJ, Güntürkün O, Manns M. Consequences of different housing conditions on brain morphology in laying hens. J Chem Neuroanat 2009;37(3):141-148

Petersen C, Meier PN, Schneider A, Turowski C, Pfister ED, Manns MP, Ure BM, Wedemeyer J. Endoscopic retrograde cholangiopancreaticography prior to explorative laparotomy avoids unnecessary surgery in patients suspected for biliary atresia. J Hepatol 2009;51(6):1055-1060

Pischke S, Ehmer U, Schedel I, Gratz WF, Wedemeyer H, Ziesing S, Bange FC, Burchard GD, Manns MP, Bahr MJ, Strassburg CP. Of guinea pigs and men: an unusual case of jaundice. Z Gastroenterol 2010;48(1):33-37

Pischke S, Ho H, Urbanek F, Meyer-Olsen D, Suneetha PV, Manns MP, Stoll M, Wedemeyer H. Hepatitis E in HIV-positive patients in a low-endemic country. J Viral Hepat 2009;DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01219.x

Pischke S, Suneetha P, Baechlein C, Barg-Hock H, Heim A, Kamar N, Schlue J, Strassburg C, Lehner F, Raupach R, Bremer B, Magerstedt P, Cornberg M, Seehusen F, Baumgaertner W, Klempnauer J, Izopet J, Manns M, Grummer B, Wedemeyer H. Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. Liver Transpl 2010;16(1):74-82

Plentz R, Park JS, Rhim AD, Abravanel D, Hezel AF, Sharma SV, Gurumurthy S, Deshpande V, Kenific C, Settleman J, Majumder PK, Stanger BZ, Bardeesy N. Inhibition of gamma-secretase activity inhibits tumor progression in a mouse model of pancreatic ductal adenocarcinoma. Gastroenterology 2009;136(5):1741-9.e6

Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H, HEP-NET B/C Coinfection Study Group. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-a2b and ribavirin. Scand J Gastroenterol 2009;44(12):1487-1490

Potthoff A, Rifai K, Wedemeyer H, Deterding K, Manns M, Strassburg C. Successful treatment of fulminant hepatitis B during pregnancy. Z Gastroenterol 2009;47(7):667-670

Potthoff A, Witte T, Rifai K, Hoy L, Deterding K, Feyerabend S, Manns MP, Wedemeyer H. Prevalence of alpha-fodrin antibodies in patients with chronic hepatitis C infection and Sjogren syndrome. Scand J Gastroenterol 2009;44(8):994-1003

Pradat P, Trepo E, Potthoff A, Bakshi R, Young B, Trepo C, Lagier R, Moreno C, Lemmers A, Gustot T, Degre D, Adler M, Wedemeyer H. The cirrhosis risk score predicts liver fibrosis progression in patients with initially mild chronic hepatitis C. Hepatology 2010;51(1):356-357

Ramakrishna E, Woller N, Mundt B, Knocke S, Gurlevik E, Saborowski M, Malek N, Manns MP, Wirth T, Kuhnel F, Kubicka S. Antitumoral immune response by recruitment and expansion of dendritic cells in tumors infected with telomerase-dependent oncolytic viruses. Cancer Res 2009;69(4):1448-1458

Rifai K, Das A, Rosenau J, Ernst T, Kretschmer U, Haller H, Fliser D, Manns MP. Changes in Plasma Amino Acids During Extracorporeal Liver Support by Fractionated Plasma Separation and Adsorption. Artif Organs 2009;DOI: 10.1111/j.1525-1594.2009.00763.x

Schache P, Gurlevik E, Struver N, Woller N, Malek N, Zender L, Manns M, Wirth T, Kuhnel F, Kubicka S. VSV virotherapy improves chemotherapy by triggering apoptosis due to proteasomal degradation of Mcl-1. Gene Ther 2009;16(7):849-861

Schneider AS, Kaufmann D, Clark BG, Frick CP, Gruber PA, Mönig R, Kraft O, Arzt E. Correlation between critical temperature and strength of small-scale bcc pillars. Phys Rev Lett 2009;103(10):105501

Schungel S, Buitrago-Molina LE, Nalapareddy P, Lebofsky M, Manns MP, Jaeschke H, Gross A, Vogel A. The strength of the Fas ligand signal determines whether hepatocytes act as type 1 or type 2 cells in murine livers. Hepatology 2009;50(5):1558-1566

Schwaab T, Schwarzer A, Wolf B, Crocenzi TS, Seigne JD, Crosby NA, Cole BF, Fisher JL, Uhlenhake JC, Mellinger D, Foster C, Szczepiorkowski ZM, Webber SM, Schned AR, Harris RD, Barth R J Jr, Heaney JA, Noelle RJ, Ernstoff MS. Clinical and immunologic effects of intranodal autologous tumor lysate-dendritic cell vaccine with Aldesleukin (Interleukin 2) and IFN-{alpha}2a therapy in metastatic renal cell carcinoma patients. Clin Cancer Res 2009;15(15):4986-4992

Siebert U, Sroczynski G, Aidelsburger P, Rossol S, Wasem J, Manns MP, McHutchison JG, Wong JB. Clinical effectiveness and cost effectiveness of tailoring chronic hepatitis C treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin to HCV genotype and early viral response: a decision analysis based on German guidelines. Pharmacoeconomics 2009;27(4):341-354

Singh AK, Riederer B, Krabbenhoft A, Rausch B, Bonhagen J, Lehmann U, de Jonge HR, Donowitz M, Yun C, Weinman EJ, Kocher O, Hogema BM, Seidler U. Differential roles of NHERF1, NHERF2, and PDZK1 in regulating CFTR-mediated intestinal anion secretion in mice. J Clin Invest 2009;119(3):540-550

Sjöblom M, Singh AK, Zheng W, Wang J, Tuo BG, Krabbenhöft A, Riederer B, Gros G, Seidler U. Duodenal acidity „sensing" but not epithelial HCO3- supply is critically dependent on carbonic anhydrase II expression. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106(31):13094-13099

Song P, Groos S, Riederer B, Feng Z, Krabbenhöft A, Smolka A, Seidler U. KNCQ1 is the luminal K+ recycling channel during stimulation of gastric acid secretion. J Physiol 2009;587(Pt 15):3955-3965

Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L, Meyer M, Heinrich K, Bahlmann FH, Mueller M, Horváth T, Doerries C, Heinemann M, Flemmer S, Markowski A, Manes C, Bahr MJ, Haller H, von Eckardstein A, Drexler H, Landmesser U. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. Circulation 2010;121(1):110-122

Stoikes N, Nezakatgoo N, Fischer P, Bahr M, Magnotti L. Salvage of inaccessible arteriovenous fistulas in obese

patients: a review of 132 brachiocephalic fistulas. Am Surg 2009;75(8):705-9; discussion 709

Strassburg CP, Manns MP. Transplantationsmedizin 2009. Internist (Berl) 2009;50(5):521-522

Strassburg CP, Manns MP. Treatment of autoimmune hepatitis. Semin Liver Dis 2009;29(3):273-285

Suneetha PV, Schlaphoff V, Wang C, Stegmann KA, Fytili P, Sarin SK, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. Effect of peptide pools on effector functions of antigen-specific CD8+ T cells. J Immunol Methods 2009;342(1-2):33-48

Takebe A, Schrem H, Ringe B, Lehner F, Strassburg C, Klempnauer J, Becker T. Extended right liver grafts obtained by an ex situ split can be used safely for primary and secondary transplantation with acceptable biliary morbidity. Liver Transpl 2009;15(7):730-737

Tian J, Dang H, von Boehmer H, Jaeckel E, Kaufman DL. Transgenically induced GAD tolerance curtails the development of early beta-cell autoreactivities but causes the subsequent development of supernormal autoreactivities to other beta-cell antigens. Diabetes 2009;58(12):2843-2850

Tuo B, Wen G, Seidler U. Differential activation of the HCO(3)(-) conductance through the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator anion channel by genistein and forskolin in murine duodenum. Br J Pharmacol 2009;158(5):1313-1321

Tutarel O, Barg-Hock H, Pischke S, Bahr MJ, Kreipe HH, Greten TF, Manns MP, Strassburg CP. Mycosis fungoides with involvement of the larynx after liver transplantation in an adult. Am J Gastroenterol 2010;105(1):238-240

van Bömmel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, Erhardt A, Hüppe D, Stein K, Trojan J, Sarrazin C, Böcher WO, Spengler U, Wasmuth HE, Reinders JG, Möller B, Rhode P, Feucht HH, Wiedenmann B, Berg T. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. Hepatology 2010;51(1):73-80

Vogel M, Deterding K, Wiegand J, Grüner NH, Baumgarten A, Jung MC, Manns MP, Wedemeyer H, Rockstroh JK, German Hepatitis Group, Hep-Net. Initial presentation of acute hepatitis C virus (HCV) infection among HIV-negative and HIV-positive individuals-experience from 2 large German networks on the study of acute HCV infection. Clin Infect Dis 2009;49(2):317-9; author reply 319

Volkmann M, Luithle D, Zentgraf H, Schnolzer M, Fiedler S, Heid H, Schulze-Bergkamen A, Strassburg CP, Gehrke SG, Manns MP. SLA/LP/tRNP((Ser)Sec) antigen in autoimmune hepatitis: Identification of the native protein in human hepatic cell extract. J Autoimmun 2009;

Wang C, Heim A, Schlaphoff V, Suneetha PV, Stegmann KA, Jiang H, Krueger M, Fytili P, Schulz T, Cornberg M, Kandolf R, Manns MP, Bock CT, Wedemeyer H. Intrahepatic long-term persistence of parvovirus B19 and its role in chronic viral hepatitis. J Med Virol 2009;81(12):2079-2088

Wedemeyer H, Schuller E, Schlaphoff V, Stauber RE, Wiegand J, Schiefke I, Firbas C, Jilma B, Thursz M, Zeuzem S, Hofmann WP, Hinrichsen H, Tauber E, Manns MP, Klade CS. Therapeutic vaccine IC41 as late add-on to standard treatment in patients with chronic hepatitis C. Vaccine 2009;27(37):5142-5151

Wedemeyer H. EASL transitioning into the new decade. J Hepatol 2009;DOI: 10.1016/j.jhep.2009.10.018

Wedemeyer J, Brangewitz M, Kubicka S, Jackobs S, Winkler M, Neipp M, Klempnauer J, Manns MP, Schneider AS. Management of major postsurgical gastroesophageal intrathoracic leaks with an endoscopic vacuum-assisted closure system. Gastrointest Endosc 2010;71(2):382-386

Weismüller TJ, Negm A, Becker T, Barg-Hock H, Klempnauer J, Manns MP, Strassburg CP. The introduction of MELD-based organ allocation impacts 3-month survival after liver transplantation by influencing pretransplant patient characteristics. Transpl Int 2009;22(10):970-978

Widera C, Horn-Wichmann R, Kempf T, Bethmann K, Fiedler B, Sharma S, Lichtinghagen R, Leitolf H, Ivandic B, Katus HA, Giannitsis E, Wollert KC. Circulating Concentrations of Follistatin-Like 1 in Healthy Individuals and Patients with Acute Coronary Syndrome as Assessed by an Immunoluminometric Sandwich Assay. Clin Chem 2009;55(10):1794-1800

Wiegand J, Meya S, Schlaphoff V, Manns MP, Mössner J, Wedemeyer H, Tillmann HL. HBV-specific T-cell responses in healthy seronegative sexual partners of patients with

chronic HBV infection. J Viral Hepat 2009;DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01220.x

Wolf B, Posnick D, Fisher JL, Lewis LD, Ernstoff MS. Indoleamine-2,3-dioxygenase enzyme expression and activity in polarized dendritic cells. Cytotherapy 2009;11(8):1084-1089

Wrann CD, Ehmer U, Lautenbach A, Kuhlmann S, Nave H. Obesity and NK cells affect the expression of the long form of the leptin receptor Ob-Rb in liver of F344 rats. Exp Toxicol Pathol 2010;62(1):1-8

Wursthorn K, Mederacke I, Manns MP. Chronic Hepatitis B: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment Options. Front Gastrointest Res;26:32-41

Xu J, Song P, Nakamura S, Miller M, Barone S, Alper SL, Riederer B, Bonhagen J, Arend LJ, Amlal H, Seidler U, Soleimani M. Deletion of the chloride transporter slc26a7 causes distal renal tubular acidosis and impairs gastric acid secretion. J Biol Chem 2009;284(43):29470-29479

Yeruva S, Farkas K, Hubricht J, Rode K, Riederer B, Bachmann O, Cinar A, Rakonczay Z, Molnar T, Nagy F, Wedemeyer J, Manns M, Raddatz D, Musch MW, Chang EB, Hegyi P, Seidler U. Preserved Na(+)/H(+) exchanger isoform 3 expression and localization, but decreased NHE3 function indicate regulatory sodium transport defect in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2009;DOI: 10.1002/ibd.21183

Yu H, Riederer B, Stieger N, Boron WF, Shull GE, Manns MP, Seidler UE, Bachmann O. Secretagogue stimulation enhances NBCe1 (electrogenic Na+/HCO3- cotransporter) surface expression in murine colonic crypts. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009;297(6):G1223-G1231

Zachou K, Yurdaydin C, Drebber U, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, Degertekin H, Gurel S, Zeuzem S, Bozkaya H, Schlaphoff V, Dienes HP, Bock TC, Manns MP, Wedemeyer H, for HIDT-1 Study Group. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. Liver Int 2009;

Zhao F, Obermann S, von Wasielewski R, Haile L, Manns MP, Korangy F, Greten TF. Increase in frequency of myeloid-derived suppressor cells in mice with spontaneous pancreatic carcinoma. Immunology 2009;128(1):141-149

Zhao F, Vermeer B, Lehmann U, Kreipe H, Manns MP, Korangy F, Greten TF. Identification of a novel murine pancreatic tumour antigen, which elicits antibody responses in patients with pancreatic carcinoma. Immunology 2009;128(1):134-140

Übersichtsarbeiten

Cornberg M, Manns MP. Entecavir - Möglichkeiten und Grenzen einer effektiven Therapie der chronischen Hepatitis B. Dtsch Med Wochenschr 2010;135(1-2):32-37

Deterding K, Grungreiff K, Lankisch TO, Potthoff A, Bahr MJ, Manns MP, Wedemeyer H, Strassburg CP. Gilbert's syndrome and antiviral therapy of hepatitis C. Ann Hepatol 2009;8(3):246-250

Ebert MP, Auernhammer C, Caca K, Eckel F, Fischbach W, Geissler M, Göke B, Greten T, Kubicka S, Lutz MP, Möhler M, Opitz O, Pavel M, Porschen R, Reinacher-Schick A, Schmiegel W, Seufferlein T, Wiedenmann B, Schmid RM. Gastrointestinale Onkologie - Therapieupdate 2008 / 2009. Z Gastroenterol 2009;47(3):296-306

Favia M, Guerra L, Fanelli T, Cardone RA, Monterisi S, Di Sole F, Castellani S, Chen M, Seidler U, Reshkin SJ, Conese M, Casavola V. NHERF1 Overexpression-dependent Increase of Cytoskeleton Organization Is Fundamental in the Rescue of F508del CFTR in Human Airway CFBE41o- Cells. Mol Biol Cell 2009;

Lin S, Yeruva S, He P, Singh AK, Zhang H, Chen M, Lamprecht G, De Jonge HR, Tse M, Donowitz M, Hogema BM, Chun J, Seidler U, Yun CC. Lysophosphatidic Acid Stimulates the Intestinal Brush Border Na(+)/H(+) Exchanger 3 and Fluid Absorption via LPA(5) and NHERF2. Gastroenterology 2010;138(2):649-658

Peck-Radosavljevic M, Greten TF, Lammer J, Rosmorduc O, Sangro B, Santoro A, Bolondi L. Consensus on the current use of sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010;22(4):391-398

Schrem H, Barg-Hock H, Strassburg CP, Schwarz A, Klempnauer J. Aftercare for patients with transplanted organs. Dtsch Arztebl Int 2009;106(9):148-156

Seidler U, Singh AK, Cinar A, Chen M, Hillesheim J, Hogema B, Riederer B. The role of the NHERF family of PDZ scaffolding proteins in the regulation of salt and water transport. Ann N Y Acad Sci 2009;1165:249-260

Strassburg CP, Cornberg M. Diagnostik und Therapie der Hepatitis. Internist (Berl) 2009;50(12):1358-1368

Strassburg CP, Manns MP. Lebertransplantation: Indikationen und Ergebnisse. Internist (Berl) 2009;50(5):550-560

Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7(1):31-40

Weismüller TJ, Wedemeyer J. Primär sklerosierende Cholangitis - Surveillance und Malignität. >Gastroenterologe 2009;4(2):115-123

Buchbeiträge, Monografien

Borchert K, Potthoff A. Hepatitis C und Ernährung. In: Manns M, Wedemeyer H, Wiegand J. [Hrsg.]: Handbuch der Hepatitis C- Diagnostik, Verlauf und Therapie. 3. Aufl. Bremen: Uni-Med-Verl., 2009. S.169-174

Ciesek S, Pietschmann T. Molekularbiologie des Hepatitis C Virus. In: Manns M, Wedemeyer H, Wiegand J. [Hrsg.]: Handbuch der Hepatitis C- Diagnostik, Verlauf und Therapie. 3. Aufl. Bremen: Uni-Med-Verl., 2009. S.21-28

Mederacke I, Manns MP, Wedemeyer H. Ausblick: Neue therapeutische Optionen und Impfstoffentwicklung. In: Manns M, Wedemeyer H, Wiegand J. [Hrsg.]: Handbuch der Hepatitis C- Diagnostik, Verlauf und Therapie. 3. Aufl. Bremen: Uni-Med-Verl., 2009. S.156-168

Potthoff A, Cornberg M, Jäckel E, Wiegand J, Wedemeyer H. Therapie der chronischen Hepatitis C. In: Manns M, Wedemeyer H, Wiegand J. [Hrsg.]: Handbuch der Hepatitis C- Diagnostik, Verlauf und Therapie. 3. Aufl. Bremen: Uni-Med-Verl., 2009. S.78-93

Potthoff A, Cornberg M, Tillmann HL. Problempatienten: Verlauf und Therapie. In: Manns M, Wedemeyer H, Wiegand J. [Hrsg.]: Handbuch der Hepatitis C- Diagnostik, Verlauf und Therapie. 3. Aufl. Bremen: Uni-Med-Verl., 2009. S.94-115

Potthoff A, Schüler A, Strassburg CP. Natürlicher Verlauf der Hepatitis und extrahepatische Manifestationen. In: Manns M, Wedemeyer H, Wiegand J. [Hrsg.]: Handbuch der Hepatitis C- Diagnostik, Verlauf und Therapie. 3. Aufl. Bremen: Uni-Med-Verl., 2009. S.40-51

Rifai K, Manns MP. Klinik des akuten Leberversagens. In: Canbay AE, Bechmann L. [Hrsg.]: Das akute Leberversagen: Probleme und Konzepte. Bremen; London; Boston, Mass.: UNI-MED-Verl., 2009. S.28-37

Rifai K. The Prometheus System. In: Ronco Claudio, Bellomo Rinaldo, Kellum John A, Ronco-Bellomo-Kellum . [Hrsg.]: Critical care nephrology: [activate at expertconsult.com; searchable full text online]. 2 Philadelphia, Pa.: Saunders, Elsevier, 2008. S.1554-1556 (Expert consult)

Tillmann HL, Plentz RR, Begus-Nahrmann Y, Lechel A, Rudolph LK. Telomeres and Aging, Cancer and Hepatic Fibrosis. In: Arias Irwin M. [Hrsg.]: The liver: biology and pathobiology. 5th Chichester, West Sussex, UK;Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2009. S.1105-1119

Wursthorn K, Manns MP. Hepatotrope Virusinfektionen. In: Doerr HW, Gerlich W. [Hrsg.]: Medizinische Virologie: Grundlagen, Diagnostik, Prävention und Therapie viraler Erkrankungen. 2., kompl. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2009. S.237-240

Abstracts

2009 wurden 121 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Vogel, Arndt (PD Dr.): Regulation von Apoptose und Proliferation in nicht-transformierten Hepatozyten während chronischer Lebererkrankungen und deren Bedeutung für die Hepatokarzinogenese.

Wedemeyer, Hans Heinrich (Prof. Dr.) Ernennung zum außerplanmäßigen Professor

Zender, Lars (Prof. Dr.): W1-Professur „Experimentelle Gastroenterologische Onkologie"

Promotionen

Ehmer, Ursula (MD, PhD.): „Genetics and metabolism: characterization of individual genetic variation of UDP-glucuronosyltransferase regulation in a humanized mouse model"

Woller, Norman (Dr. rer. nat.): Immunologische Aspeckte einer onkolytischen Virotherapie von Tumoren im murinen Modellsystem. Note: magna cum laude

Zhao, Fei (Ph.D): Immune responses to pancreatic cancer development in EL-TGF-α / p53-/- mice.

Mpfofu, Nonsikelelo (MD/PhD): Beta cell antigen-specific Foxp3 transduced T cells for type 1 diabetes therapy.

Puklowsky, Anja (Dr. rer. nat.): Charakterisierung des huimanen FBox Proteins Fbw5

Song, Penghong (Dr. rer. biol. hum.): K+ channels, chloride transporter Slc26a9, and basolateral acid/base transporters pNBC1, NHE1, NHE2 and Slc26a in gastric acid secretion

Schache, Peter (Dr. rer.nat.): Adenovirus and VSV: investigations on virus-host-interactions to improve safety and efficacy on oncolytic viruses. Note: Magna cum laude

Gürlevik, Engin (Dr.): Generierung und Charakterisierung Tumor-selektiv replizierender Adenoviren für die onkolytische Therapie p53-dysfunktioneller Tumore. Note: magna cum laude

Haile, Lydia (Ph.D.): Identification and Characterization of Myeloid-Derived Suppressor Cells in Inflammatory Bowel Disease and Cancer

Haridass, Dhivya (MD/PHD): Repopulation efficiencies of adult hepatocytes, fetal liver progenitor cells, and embryonic stem cell-derived hepatic cells in albumin-promoter-enhancer urokinase-type plasminogen activator mice

Master

Feng,Kevin (M. Sc.): Genetische Ablation und pharmakologische Hemmung des NA HCO3- Kotransporters NBCe1 hemmen die Säuresekretion im isolierten Magenepithel der Maus

Kiene, Miriam (M.Sc): Funktionelle Analyse von Ansamitocin Derivaten

Bachelor

Kohlscheen, Saskia (B.Sc): Analyse des Cul3 knock out in Darmzellen

Stipendien

Weissmüller, Tobias (Dr.): Reisestipendium der Deutschen Transplantationsgesellschaft

Wissenschaftspreise

Lankisch, Tim (Dr.): Förderpreis der Niedersächischen Krebsgesellschaft für»Gilbert's Syndrome and Irinotecan Toxicity: Combination with UDP-Glucuronosyltransferase 1A7 Variants Increases Risk«

Bantel, Heike (Prof. Dr.): Förderpreis der Niedersächsischen Krebsgesellschaft

Chen, Mingmin (PhD): Young Investigator Award der Epithelial Transport Group der Am.Phys.Society

Chen, Mingmin (PhD), Seidler Ursula (Prof. Dr.): SPS Travel Award

Manns, Michael (Prof. Dr.): Hippokrates Award, Hellenische Gesellschaft für Innere Medizin, Athen

Singh, Anurag Kumar (PhD): UEGF training fellowship

Singh, Anurag Kumar (PhD): IUPS Young Investigator travel grant

Zender, Lars (Prof. Dr.): GASL Award (German Association for the Study of the Liver)

Zender, Lars (Prof. Dr.): Cancer Award of the Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (donated by the Monika Kutzner Foundation)

Zender, Lars (Prof. Dr.): Award for Research Cooperation and Highest Excellence in Science (ARCHES)

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bachmann, Oliver (Dr.): Gutachtertätigkeit: Deutsche Forschungsgemeinschaft Wilhelm-Roux-Programm der Universität Halle-Wittenberg European Journal of Physiology; Acta Physiologica; American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology; Digestive Diseases and Sciences; Inflammatory Bowel Diseases; American Journal of Nephrology

Bantel, Heike (Prof. Dr.): Reviewing Tätigkeit: Zeitschriften: 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, Blood, Cell Death and Differ Fördereinrichtungen: DFG, Deutsche Krebshilfe

Boozari, Bita (Dr.): Reviewing Tätigkeit: Hepatogaastroenterology, Journal of Hepatology Stellvertrende Sprecherin der AG-Sonographie der DGVS Seminarleiterin der DEGUM

Cornberg, Markus (Dr.): Geschäftsführer des Kompetenznetz Hepatitis Medizinischer Geschäftsführer der Deutschen Leberstiftung (bis 2010) Mitglied im Koordinationsgremium der S3-Leitlinie zum Management der Hepatitis C-Virusinfektion Programmkomitee 6. Hep-Net Symposium Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Journal of Hepatology, Journal of Immunology, Alimentary Pharmacology & Therapeutics, Antiviral Therapy, Journal of Antimicrobial Chemotherapy Gutachter für Abstracts für „The International Liver Congress" (EASL)

Deterding, Katja (Dr.): Koordination europäisches Kompetenznetzwerk zur Erforschung viraler Resistenzen "VIRGIL"

Greten, Tim (Prof. Dr.): Reviewing Tätigkeit: Deutsche Forschungsgemeinschaft: Gastroenterology, Gut, Hepatology, Journal of Hepatology, Cancer Research, British Journal of Cancer, Journal of Immunology, Clinical Cancer Research, Cancer; Zeitschrift für Gastroenterologie Sprecher der Arbeitsgruppe hepatobiliäre Karzinome der AIO Vorsitzender des Auswahlkommittes für den Bereich onkologie der DGVS

Von Hahn, Thomas (Dr.): Reviewing Tätigkeit: Journal of Experimental Medicine

Hadem, Johannes (Dr.): Gründer der Acute Liver Failure Study Group Germany unter dem Dach von deutscher Leberstiftung imd DGVS

Jaeckel, Elmar (Dr.): Fachgutachter der DFG Reviewer für folgende Zeitschriften: J. Hepatology, Journal of Immunology, Diabetes, Hormones and metabolic research, J of Autoimmunity, Diabetes Research, European Journal Internal Medicine Scientific Advisory Board IFB-Tx, Vorstand und wissenschaftlicher Sekretär SFB 738

Kubicka, Stefan (Prof. Dr.): Deutscher Koordinator der German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development (GIF) für den Bereich Gastroenterologie und Hepatologie. Mitglied des Auswahlkomitees der EASL (Member of the European Association for the Study of the Liver (EASL) abstract review committee) Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für Einzelanträge, Klinische Forschergruppen und Sonderforschungsbereiche. Fachgutachter für Einzelanträge der Deutschen Krebshilfe, der Wilhelm-Sander Stiftung sowie der German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development (GIF). Gutachter bei folgenden Zeitschriften: Journal of Clinical Investigation, Cancer Research, Gastroenterology, Hepatology, Journal of Hepatology, Annals of Oncology, Zeitschrift für Gastroenterologie, World Journal of Gastroenterology. Editorial Board Mitglied bei: Journal of RNAi and Gene Silencing, World Journal of Gastroenterology, Strahlentherapie und Onkologie, Gastro News

Malek, Nisar (Prof. Dr.): Reviewer für EMBO Journal, PNAS, MCB, American Journal of Pathology, Hepatology, Journal of Hepatology, Gut, Molecular Cancer Research Sprecher der Arbeitsgruppe Wirkstoffentwicklung, Frühe Phase ½ Studien der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) Mitglied der Arbeitsgruppe Nachwuchsförderung der DGIM

Manns, Michael P. (Prof.Dr.med.): Sprecher Sonderforschungsbereich 738 der DFG „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate"; Sprecher KFO 119 der DFG „Molekulare Grundlagen und konsekutive Therapieansätze beim hepatozellulären Karzinom"; Sprecher Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net) des BMBF; Mitglied 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, Mitglied Koordinierungsausschuss Universitätsmedizin München, Mitglied Medizinstrukturkommission MWK Baden Württemberg Editor: Der Internist 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 Kompetenznetzswerks 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); Kuratorium: GASTRO-LIGA e.V. .

Ott, Michael (PD Dr.): Reviewertätigkeit für mehrere Journals, u.a., Stem Cells, Hepatology, Gastroenterology,

J. of Hepatology, Transplantation, Cell transplantation Gutachtertätigkeit für AFM, Paris, MRC, London, Swiss Research Council

Potthoff, Andrej (Dr.): Reviewing Tätigkeit: Clinical Nephrology, World Journal Gastroenterology

Rifai, Kinan (PD Dr.): Reviewing Tätigkeit Journal of Hepatology, Transplantation International, Alimentary Pharmacology & Therapeutics, Artificial Organs, Therapeutic Apheresis & Dialysis, European Surgical Research -Mitglied des Steering Committee der European Study Group of Chronic Liver Failure (CLIF) -Mitglied der Arbeitsgruppe 4 (Hepatorenales Syndrom) der Leitlinie Aszites der DGVS -Stellvertretender gewählter ärztlicher Vertreter in der Klinikkommission der MHH -Mitglied des Teams Risikomanagment der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie & Endokrinologie -Mitglied der „Task Force" der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie & Endokrinologie

Schneider, Andrea (Dr.): Schriftleiter für das Teilgebiet „Adipositas" der Zeitschrift „GastroNews" Mitglied und Mitbegründer der „Sektion Metabolismus" der DIVI

Seidler, Ursula (Prof. Dr.): Associate Editor von „ACTA PHYSIOLOGICA" Regelmäßige Gutachtertätigkeit für eine Reihe von Zeitschriften (Gastroenterology, J. Clin. Invest., Am. J. Physiol., J. Physiol. (Lond.), Kidney Int., Eur. J. Physiol., Digestion, Nephron, Cell. Biochem. Physiol., Z. Gastroenterol, u.a.) Mitglied des Auswahlkomitees „esophageal gastric duodenal disorders" der DDW Gutachtertätigkeit für die DFG, Deutsche Krebshilfe, Österr. Nationalfonds, Hungarian Academy of Sciences, Mukoviszidose e.V., Italienische Mukovsidizosestiftung, Fortüne-Forschungsprogramm Programm der Universität Tübingen, Wilhelm-Roux Program zur Nachwuchsförderung der Universität Halle, BioProfil „Nutrigenomix", Mukoviszidose e.V., Italian Cystic Fibrosis Foundation Im Editorial Board des „World Journals of Gastrointestinal Pathophysiology" Vertrauensdozent der Studienstiftung

Strassburg, Christian (Prof. Dr.): Reviewing Tätigkeit: Deutsche Forschungsgemeinschaft; Gastroenterology, Journal of Hepatology, Hepatology, Gut, Lancet, Cancer Research, Molecular Pharmacology, Pharmacogenetics and Genomics, Drug Metabolism and Disposition, Zeitschrift für Gastroenterologie, World Journal of Gastroenterology Vorsitzender der Arbeitsgruppe Transplantation der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) 2008-2009. Scientific Committee des Regional Meetings Lissabon der International Society for the Study of Xenobiotics (ISSX) 2009. Stellvertr. Vorsitzender der Organkommission Leber der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG) 2009-2011 Mitglied im „Eurotransplant Liver Interstinal Advisory Commitee (ELIAC) Eurotransplant Leiden Gutachter der European Association for the Study of the Liver (EASL) Mitglied des Genetics Committee der „International Autoimmune Hepatitis Group" Editorial board World Journal of Gastro-enterology

Vogel, Arndt (PD Dr.): Reviewing Tätigkeit: Deutsche Forschungsgemeinschaft, British Council Israel - Britain-Israel Research and Academic Partnership Nature, Hepatology, Gut, Journal of Hepatology, Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology, Expert Review of Clinical Immunology, Expert Review of Anticancer Therapy, BMC Cancer, World Journal of Gastroenterology, Editorial Board: World Journal of Gastroenterology

Wedemeyer, Hans-Heinrich (apl. Prof.): Reviewing Tätigkeit: Gastroenterology, Gut, Hepatology, Journal of Hepatology, Zeitschrift für Gastroenterologie; Journal of Viral Hepatitis, Journal of Infectious Diseases, Liver International, Journal of Clinical Investigation, Antiviral Therapy Associate Editor: Annals of Hepatology Editorial Boards: GUT, Journal of Hepatology, World Journal of Gastroenterology, Therapeutic Advances in Gastroenterology DGVVS/Hep-Net Konsensuskonferenz zur Hepatitis C: Leiter der AG-2 („Prophylaxe und Therapie der akuten Hepatitis C") Secretary General European Association for the Study of the Liver (EASL)

Zender, Lars (Prof.Dr.): Reviewer Tätigkeit: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Krebshilfe, Association for International Cancer Research (AICR), Journals: Genes & Development, Journal Hepatology, Clinical Cancer Research, Liver International, Journal of Biotechnology, Trends in Endocrinology and Metabolism

Wursthorn, Karsten (Dr.): Reviewer Tätigkeit: J Med Virology, Eur J Gastro Hep

Lankisch, Tim (Dr.): Reviewer: Journal of Hepatology

Patente

Lankisch, Tim (Dr.):Patent applications based on EP 04 021 103.9-2402 and US 60/607,297 „Methods and its kits based on UGT1A7 promoter polymorphisms":

Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

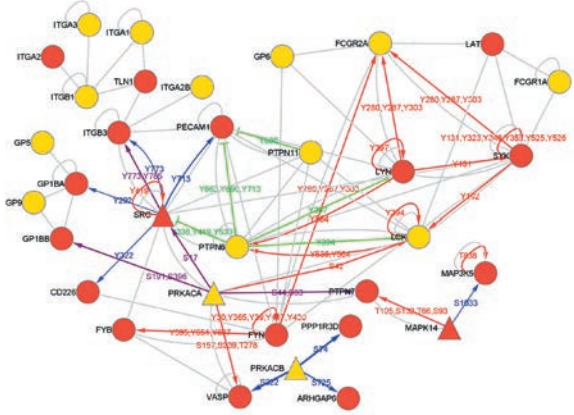
Direktor: Prof. Dr. Arnold Ganser
Tel.: 0511 / 532-3020 • E-Mail: ganser.arnold@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/250.html

Forschungsprofil

Die Klinik 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). Weitere in der Leukämieforschung aktive Arbeitsgruppen befassen sich mit der Bedeutung von MN1, WT1, MLL5, IDH und weiteren potentiellen Onkogenen für Pathogenese und Prognose akuter Leukämien und myelodysplastischer Syndrome (Dr. Heuser, Dr. Damm, Dr. Thol) sowie mit gestörten Signalwegen bei der malignen Entartung (PD Dr. Reuter, Dr. Morgan, Dr. Venturini) bzw. mit der Bedeutung von gestörten Protein/DNA-Interaktionen in der Differenzierung (Prof. Krauter, Dr. Wagner). Die Arbeitsgruppen Krauter/Wagner und Heuser/Damm haben weltweit erstmals die prognostische Bedeutung von SNPs bei der AML zeigen können. Dr. Heuser leitet seit 2010 eine Max-Eder-Forschungsgruppe der Deutschen Krebshilfe. 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, Prof. Krauter) und die von Untersuchungen zur Modulation des knochenmarkständigen Immunsystems begleitet werden (Prof. Mischak-Weissinger, Dr. Püllmann). In der Transplantationsforschung ergänzen sich präklinische Projekte zur GvHD und GvL (Prof. Mischak-Weissinger, Prof. Franzke) und klinische Studien zu neuen Konditionierungsverfahren bzw. Risikofaktoren der GvHD (Prof. Mischak-Weissinger, Prof. Ganser, Dr. Buchholz, Prof. Krauter, Prof. Eder, Dr. Dobbelstein). Die prädiktiven Proteomanalysen bei stammzelltransplantierten Patienten (Prof. Mischak-Weissinger) sind international wegweisend. Eine BMBF-geförderte große prospektive Phase III-Studie zum präemptiven GvHD-Therapie anhand des Proteommusters ist multizentrisch gestartet und wird von Frau Prof. Mischak-Weissinger geleitet. Innerhalb des IFB-Tx bearbeiten weitere Arbeitsgruppen die Pathophysiologie der GvHD (Prof. Eder, Dr. Könecke), des Endothels und des Hämostasesystems (Dr. Trummer) sowie zur zellgestützten antiviralen Therapie (Dr. Borchers). Im Rahmen der Exzellenzinitiative REBIRTH untersucht die Arbeitsgruppe von Frau Prof.'in Dr. Stripecke 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 Thrombozytenphysiologie/-pathophysiologie mittels Proteomanalytik (Dr. Birschmann, Dr. 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 u. a. innerhalb der EORTC (PD Dr. Reuter, Dr. Grünwald, Dr. Fenner, Dr. Port). In der Lymphomforschung werden sowohl translationale Projekte als auch innovative neue Therapien erfolgreich bearbeitet (Prof. Peest, Prof. Franzke, Dr. Fenner, Dr. Port).

Forschungsprojekte

Identifizierung und Charakterisierung von Protein-Protein-Interaktionen in humanen Plättchen basierend auf dem „PlateletWeb"



Die pathologische Aktivierung humaner Plättchen ist ein Schlüsselereignis bei thromboembolischen und kardiovaskulären Erkrankungen. Neuere Befunde belegen, dass eine pathologische Thrombozytenaktivierung neben der bekannten Funktion innerhalb der Hämostase nicht nur für akute Erkrankungen (z. B. akutes Koronarsyndrom), sondern auch für die frühe Initiation und Progression chronisch verlaufender vaskulärer Erkrankungen verantwortlich ist. Ebenso wird die Rolle der Plättchen in der Onkologie intensiv diskutiert. Der Zusammenhang zwischen Tumor und Thrombose ist seit der Ersterwähnung von Trousseau bzw. Bouillaud bekannt und die Rolle der Thrombozyten als wesentlicher Faktor für die Metastasierung wird immer wieder beschrieben.

Um die Funktion von humanen Plättchen für ihre verschiedenen Aufgaben genauer zu verstehen und sie gegebenenfalls beeinflussen zu können, sind in den letzten Jahren zahlreiche Daten über die mRNA- und Proteinzusammensetzung dieser Zellen, z. B. mittels massenspektrometrischer Untersuchungen, gesammelt worden. Um diese immense Menge an Daten zu erfassen, benötigt man bioinformatische Verarbeitungsmöglichkeiten.

Das Ziel ist die Nutzung dieser in silico erstellten Plattform, um z. B. neue Interaktionen, die in Plättchen bestimmten Signalwegen zuzuordnen sind, zu charakterisieren und bezüglich ihrer Funktion weiter zu untersuchen. Veränderte oder fehlregulierte Protein-Protein-Interaktionen (PPI), die z. B. durch Mutationen entstehen, können sowohl zu einem Funktionsausfall der Zelle und somit zum Zelltod führen als auch zu Veränderungen, die mit einer unkontrollierten Vermehrung von Zellen einhergehen. Auch diese Veränderungen der PPI können mit Hilfe einer solchen Datenbank konkretisiert und die Auswirkungen in silico vorhergesagt werden.

Aus den Daten des Proteoms und Transkriptoms humaner Plättchen wurde zusammen mit dem Lehrstuhl für Bioinformatik (Universität Würzburg) eine umfassende Proteomdatenbank erstellt. Diese umfasst Proteine aus den zahlreichen Proteomstudien von Plättchen und den aus Plättchen stammenden Mikropartikeln. Erweitert wurde die Datenbank auch um die in einer SAGE (Serial Analysis of Gene Expression) Studie identifizierten Transkripte humaner Plättchen. Außerdem wurden Daten aus einer Phosphoproteomstudie mit einbezogen, die das „Kinom" von Plättchen charakterisieren. Zudem wurden die bereits bekannten Thrombozytenproteine aus den großen Proteindatenbanken (SwissProt, HPRD, NCBI Gene) mit genutzt (siehe Abb. 1 (1)) . In einem zweiten Schritt haben wir diese Plättchendatenbank mit Daten über mögliche Interaktoren verknüpft. Ausgehend von den Interaktomdaten der oben erwähnten großen Datenbanken und den Daten aus zwei umfassenden humanen Yeast Two-Hybrid Studien (siehe Abb. 1 (2)) wurde ein Protein-Interaktionsnetzwerk konstruiert, welches das gesamte bisher bekannte zelluläre Netzwerk des Thrombozyten repräsentiert (siehe Abb. 1 (4)). Dieses Netzwerk („PlateletWeb", ein Ausschnitt ist ganz am Anfang

dieses Forschungsberichtes gezeigt und zudem ist das PlateletWeb frei zugänglich im Internet unter http://platelet-web.bioapps.biozentrum.uni-wuerzburg.de/PlateletWeb.php) ermöglicht einerseits die graphentheoretische Analyse der Struktur des Thrombozyteninteraktoms und erlaubt andererseits spezifische Vorhersagen über potentielle neue Interaktionspartner und Modulatoren von Signaltransduktionskaskaden. Dies konnten wir spezifisch für den ILK-PINCH-Parvin Komplex in Plättchen zeigen.

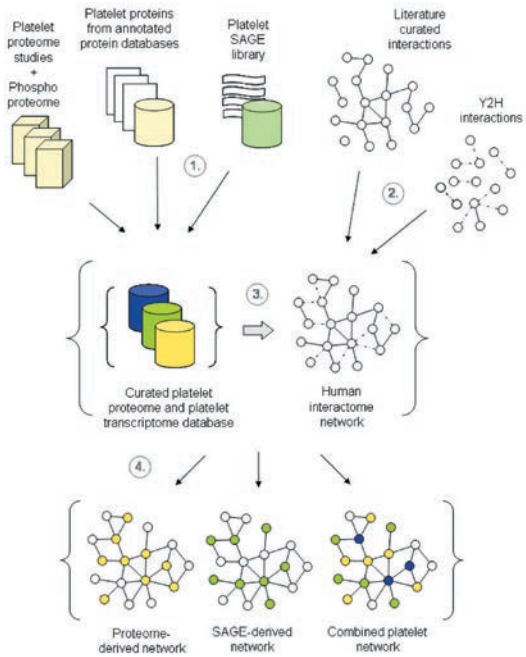


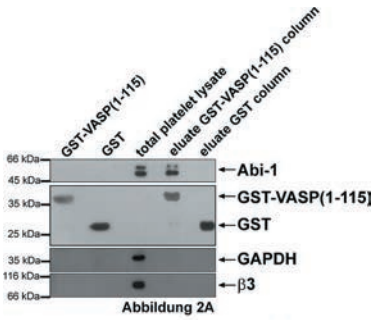
Abb. 1: Zusammensetzung des Plättchen- interaktoms: Daten des Plättchenproteoms und SAGE-Analysen aus Hochdurchsatz-Verfahren wurden integriert in eine Plättchen-Datenbank (1). Protein-Protein-Interaktionsdaten aus HPRD und zwei humanen Y2H Studien wurden zusammengestellt (2). Das „Mapping" (3) dieser Datensätze ergab plättchenspezifische Teilnetzwerke (4). (Farbkode: grün: Daten aus SAGE-Analysen, gelb: Daten aus Proteom-Analysen; blau: Daten aus SAGE- und Proteom-Analysen)

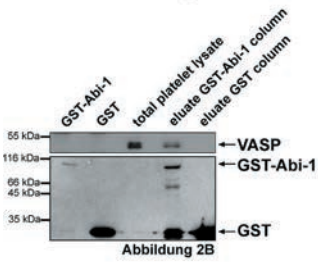
Damit potentielle Interaktionen zwischen Proteinen in reinen Plättchen untersucht werden können, wurde zudem ein Protokoll zur Herstellung hochreiner Plättchen entwickelt. Die erhaltenen Plättchen waren frei von zellulären Kontaminationen und von Serumbestandteilen und waren nach der Prozedur noch aktivierbar. In einer Anwendung dieser Methode konnten wir das Vorhandensein von endothelialer NO-Synthase (eNOS) (einem bis dato umstrittenen thrombozytären Protein) in Plättchen ausschließen.

Die Kombination von Daten aus in silico und in vitro Analysen ermöglicht die experimentelle Validierung von postulierten Signalwegen. Dieses konnte jetzt um eine domänen-spezifische Suche erweitert werden, bei der wir neue Interaktionen in humanen Plättchen entdecken konnten. Eine dieser neuen Interaktionen ist die zwischen Abi-1 und VASP. Bei der in silico Analyse unter zu Hilfenahme des „PlateletWeb" haben wir potentielle Interaktoren der VASP-EVH1 Domäne identifiziert. VASP ist ein Schlüsselprotein bei der Organisation des Aktinzytoskeletts in Plättchen. Das Zytoskelett ist entscheidend, wenn es darum geht, dass Plättchen adaequat in vivo z. B. auf eine Verletzung reagieren. So sind die Aggregation und das „Spreaden" von Plättchen begleitet von zahlreichen Veränderungen in der Morphologie und der Reorganisation des Aktinzytoskeletts. Proteine mit einer EVH1 Domäne interagieren in der Regel über ihr „FP4" Motiv. Wir haben unsere Plättchendatenbank mit Hilfe des sogenannten MEME- und MAST-Algorithmus nach dem erweiterten „FP4" Motiv durchsucht. Gleichzeitig wurden mit rekombinanten GST-VASP-EVH1 und einer Affinitätschromatographie aus dem Lysat hochreiner Plättchen direkte und indirekte Interaktionspartner gebunden und aus dem Eluat mit massenspektrometrischen Methoden identifiziert. Die Schnittmenge der in silico und in vitro Datensätze ergab bekannte und neue Interaktionspartner unter anderem das erwähnte Abi-1.

Diese neue Interaktion wurde zunächst mittels Western Blot und spezifischen Antikörpern bestätigt (siehe Abb. 2 A

und B). Daß diese Interaktion auch in vivo vorhanden ist, konnte mit Hilfe einer Immunpräzipitation bestätigt werden (siehe Abb 2C) [Abbildung2]. Diese neue Interaktion wurde mit einer Yeast Two-Hybrid Analyse als zusätzliche Methode bestätigt und weiter charakterisiert. Dabei konnte gezeigt werden, dass die EVH1 Domäne von VASP hinreichend und essentiell für die Interaktion ist. Als Bindungsseite des Abi-1 wurde das zweite FP4-Motiv in der prolinreichen Region identifiziert.





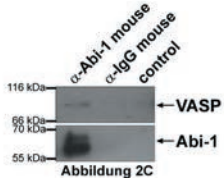


Abb. 2: Charakterisierung der VASP-Abi-1 Interaktion. A und B: In vitro Bindungsstudie aus in Bakterien überexprimierten Proteinen und dem Lysat hochreiner humaner Plättchen. C: Abi-1 und VASP sind in vivo in ADP-stimulierten Plättchen assoziert Die Immunpräzipitationen wurden mit Abi-1- und IgG- Antikörpern und ungebundenen Beads durchgeführt.

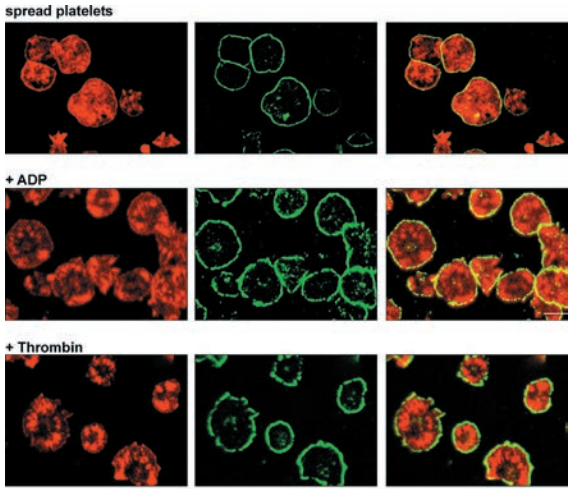


Abb. 3: Ko-lokalisation von Abi-1 und VASP in humanen Plättchen. Plättchen wurden auf Fibrinogen-beschichtete Objektträger gegeben und mit verschiedenen Agonisten für die Dauer von 45 Minuten inkubiert. Der Nachweis erfolgte mit Antikörpern gegen Abi-1 (grün) und VASP (rot).

Mittels Immunfluoreszenz wurde die gemeinsame Lokalisation von VASP und Abi-1 gezeigt (Abbildung 3), ebenso, dass die gemeinsame Lokalisation an den Lamellipodien im Verlauf des Spreading-Prozesses ausgebildet wird (Abbildung 4).

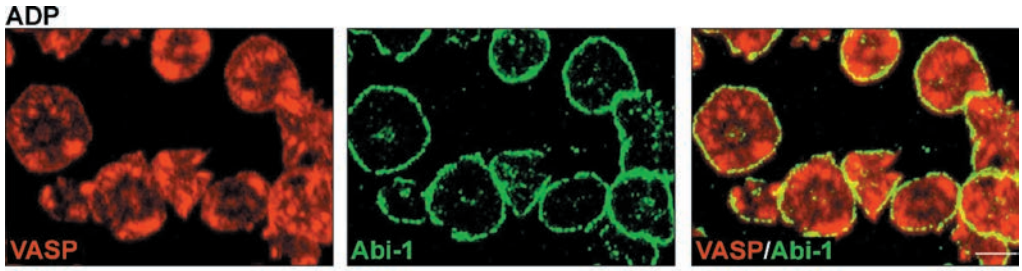


Abb. 4: Ko-lokalisation von Abi-1 und VASP in humanen Plättchen in Abhängigkeit von der Zeit. Plättchen wurden auf Fibrinogen-beschichtete Objektträger gegeben und mit ADP für unterschiedliche Zeiten inkubiert. Der Nachweis erfolgte mit Antikörpern gegen Abi-1 (grün) und VASP (rot). (Pfeilspitze: Filopodia, Pfeil: Lamellipodia)

Abi-1 hat eine bekannte Funktion im Rahmen des WAVE Komplexes. So wurde die Ko-lokalisation von Abi-1 mit WAVE-2 in Plättchen bestätigt. Außerdem konnte gezeigt werden, dass diese Ko-lokalisation nur partiell ist. Dies unterstützt die These anderer Gruppen, dass die Dynamik von Abi-1 an den Lamellipodien nicht exakt mit der des WAVE-2 korreliert – somit also Raum wäre für eine weitere Funktion des Abi-1, eventuell gemeinsam mit VASP. In weiteren Studien kann nun diese potentiell gemeinsame Funktion während der Ausbildung von Lamellipodien genauer untersucht werden.

Im Moment wird eine erweiterte Version von unserem „PlateletWeb" erstellt: Dazu wurden neue Daten mit eingepflegt und zudem können nun Kinase-spezifische Vorhersagen zu De-/Phosphorylierungen abgefragt werden. Außerdem gibt es die Möglichkeit direkte Informationen zu Isoformen, Funktion und biochemischen Eigenschaften eines Proteins abzurufen. Nicht zuletzt ist es nun auch möglich, eine Domänen-spezifische Suche durchzuführen.

Zusammenfassend ermöglichen diese in silico Daten die experimentelle Validierung von postulierten Signalwegen. Langfristig gesehen geben uns diese „Werkzeuge", kombiniert mit klassischen molekularbiologischen Methoden, eine Plattform zur Grundlagenforschung in Plättchen und darüber hinaus ein tieferes Verständnis für die pathobiochemischen Abläufe bei der Hämostase, die wir nun bei vielen nicht zuletzt onkologischen Prozessen wie Veränderungen leukämischer Fusionsproteine, anwenden werden.

Projektleitung: Birschmann, Ingvild (Dr. med. Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Dittrich, Marcus, Dr. med Dr. rer. nat., Universität Würzburg; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

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

Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), Krauter, Jürgen (Prof. Dr. med.); Förderung: Carreras-Stiftung, Kompetenznetzwerk „Akute und chronische Leukämien"

Ein modellbasiertes hierarchisches Prognosesystem für erwachsene Patienten mit akuter myeloischer Leukämie

Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), Krauter, Jürgen (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: 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: Krauter, Jürgen (Prof. Dr. med.), Wagner, Katharina (Dr. med.), Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr. med.); 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: Ganser, Arnold (Prof. Dr.med.), Krauter, Jürgen (Prof. Dr. med.); Förderung: Novartis

Identifikation von leukämischen Stammzellen im NOD/SCID-Maustransplantationsmodell

Projektleitung: Wagner, Katharina (Dr. med.); 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: Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), Krauter, Jürgen (Prof. Dr. med.); Förderung: Boehringer Ingelheim

Phase I/II Clinical Study of SU 11248 (Sutent) combined with Standard Chemotherapy with Cytosine Arabinoside and Daunorubicin in Patients with FLT3 mutated AML over 60 years of age (AMLSG 10-07)

Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), Krauter, Jürgen (Prof. Dr.med.), Port, Matthias (Dr. med.), Damm, Frederik (Dr. med.), Wagner, Katharina (Dr. med.); Förderung: Pfizer

A Phase III Randomized, Double-Blind, Controlled Study Comparing Clofarabine and Cytarabine versus Cytarabine Alone in Adult Patients 55 Years and Older with Acute Myelogenous Leukemia (AML) who have Relapsed or are Refractory after Receiving up to Two Prior Induction Regimens

Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr. med.), Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), Port, Matthias (Dr. med.), Damm, Frederik (Dr. med.), Wagner, Katharina (Dr. med.); Förderung: Genzyme

0001A3-300-GL: Phase 3 Open-Label Randomized Study of Amonafide L-Malate in Combination with Cytarabine Compared to Daunorubicin in Combination with Cytarabine in Patients with Secondary Acute Myeloid Leukemia (AML)

Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr. med.), Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), Port, Matthias (Dr. med.), Damm, Frederik (Dr. med.), Wagner, Katharina (Dr. med.); Förderung: Antisoma

Dasatinib (Sprycel™) Following Induction and Consolidation Therapy as well as in Maintenance Therapy in Patients With Newly Diagnosed Core Binding Factor (CBF) Acute Myeloid Leukemia (AML) - AMLSG 11-08

Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr. med.), Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), Port, Matthias (Dr. med.), Damm, Frederik (Dr. med.), Wagner, Katharina (Dr. med.); Förderung: Bristol Myer Squibb

Open-Label, Multi-Center Phase I Dose-Escalation Study With Lenalidomide In Patients With Acute Myeloid Leukemia

Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr. med.), Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), Port, Matthias (Dr. med.), Damm, Frederik (Dr. med.), Wagner, Katharina (Dr. med); Förderung: Celgene

A phase I b, open-label, multi-center dose-finding study of oral panobinostat (LBH589) in combination with ara-C and mitoxantrone as salvage therapy for refractory or relapsed acute myeloid leukemia

Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr. med.), Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), Port, Matthias (Dr. med.), Damm, Frederik (Dr. med.), Wagner, Katharina (Dr. med.); Förderung: Novartis

A Phase II Study of Oral and Intravenous Single Agent Panobinostat in Patients with Relapsed Acute Myeloid Leukemia (AML), Elderly Patients with Newly Diagnosed AML not Suitable for Standard Induction Chemotherapy, or INT-2 or High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS)

Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr. med.), Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), Port, Matthias (Dr. med.), Damm, Frederik (Dr. med.), Wagner, Katharina (Dr. med); Förderung: Novartis

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

Projektleitung: Eder, Matthias (Prof. Dr. med.), Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.); Förderung: DFG (SFB 566, Projekt A12)

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

Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil.nat.), Eder, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Bedeutung STAT3-abhängiger post-transkriptioneller Regulationsmechanismen für Adaptations- und Regenerationsprozesse im Myokard

Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.); Kooperationspartner: Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner, Klinik für Kardiologie, MHH; Förderung: DFG

Exzellenzinitiative REBIRTH an der MHH

Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.), Eder, Matthias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Dr. H. Hauser, HZI Braunschweig; Förderung: DFG

Target-Identifizierung und Validierung mit Hilfe von kleinen RNA Molekülen

Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.), Eder, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: H.W. & J. Hector Stiftung

Genetic programming of dendritic cells for CMV immunotherapy

Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr.); Förderung: DFG /REBIRTH

Lentiviral vector-programmed dendritic cells for enhancement of expansion and engraftment of leukemia-reactive T cells

Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr.); Förderung: DFG /Sonderforschungsbereich 738 „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate"

Pre-clinical validation of dendritic cell vaccination against the FLT3-ITD leukemia signature

Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche José Carreras Stiftung

Pre-clinical evaluation of self-differentiated and self-eliminated dendritic cells combining immunotherapeutic and cytotoxic effects against melanoma

Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Regulatory T-cells: Evaluation of therapeutical potential and clinical risks in allogeneic HSCT

Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF (IFB Tx), Teilprojekt 27

Untersuchungen zur Transkriptionskontrolle regulatorischer T-Zellen in der allogenen Immunreaktion

Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (SFB 738), Teilprojekt A1

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.); Förderung: SFB (SFB-738 Projekt A2)

Pre-emptive therapy of acute graft versus host disease according to specific proteomic patterns after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr. med.), Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.); 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: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr. med.); Förderung: IFB (RAC6)

Molecular mechanisms underlying MN1-induced leukemogenesis

Projektleitung: Heuser, Michael (Dr. med.); Förderung: European Hematology Association

Novel pharmacologic strategies in acute myeloid leukemia

Projektleitung: Heuser, Michael (Dr. med.), Morgan, Michael (Dr. rer. nat.); Förderung: H.W. & J. Hector Stiftung

Chromatin Targets of the MN1 oncogene

Projektleitung: Heuser, Michael (Dr. med.); Förderung: Dieter-Schlag Stiftung

Targeting the leukemic properties of the MN1 oncogene

Projektleitung: Heuser, Michael (Dr. med.); Förderung: Hannelore Munke Forschungsstipendium

Prognostische und funktionelle Bedeutung neuer Mutationen in Patienten mit myelodysplastischem Syndrom

Projektleitung: Heuser, Michael (Dr. med.), Thol, Felicitas (Dr. med.); Förderung: Dieter-Schlag Stiftung

Untersuchungen zur T-Zell-Wanderung in der intestinalen Graft-versus-Host Erkrankung nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation im Mausmodell (bis 04/2009)

Projektleitung: Könecke, Christian (Dr. med.); Förderung: DFG (KO 3582/1-1)

Allospezifische de novo induzierte regulatorische T Zellen zur Verhinderung einer GvHD

Projektleitung: Könecke, Christian (Dr. med.); Förderung: MHH HiLF/IFB-Tx

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: Püllmann, Kerstin (Dr. med.); Förderung: IFB-Tx

Genexpressionsuntersuchungen an Hodentumoren sowie weiteren Tumormodellen

Projektleitung: Port, Matthias (Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. Dr. V. Meineke, Institut für Radiobiologie München, PD Dr. M. Abend, Institut für Radiobiologie München, PD Dr. H.U. Schmelz, Bundeswehrzentralkrankenhaus Koblenz. Dr. C. Ruf, Bundeswehrkrankenhaus Hamburg, Dr. Dr. F. Honecker, UKE-Hamburg; Förderung: Bundeswehr, Drittmittelprojekte des NIH

Genexpressionsuntersuchungen an in vitro bestrahltem peripherem Blut

Projektleitung: Port, Matthias (Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. Dr. V. Meineke, Institut für Radiobiologie München, PD Dr. M. Abend, Institut für Radiobiologie München, Dr. C. Ruf, Institut für Radiobiologie München; Förderung: Bundeswehr, Drittmittelprojekte des NIH

Genetic variants associated with risk of thyroid cancer among U.S. Radiologic Technologists (USRT): an iSelect collaboration for research on rare cancers

Projektleitung: Port, Matthias (Dr. med.); Kooperationspartner: PhD Dr. A. Sigurdson, NIH, Bethesda, USA, 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; Förderung: Bundeswehr, Drittmittelprojekte des NIH

MDS-Register als Verbundprojekt der Deutschen MDS-Studiengruppe / GMIHO

Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.); Stadler, Michael (Dr. Dr.); Förderung: Gesellschaft für Medizinische Innovation in der Hämatololgie und Onkologie (GMIHO, Dresden)

Double-blind, randomised, placebo-controlled multicentre phase III clinical study followed by open-label phase on the efficacy and tolerability of budesonide 3 mg effervescent tablet in patients with resistant oral chronic GvHD

Projektleitung: Stadler, Michael (Dr. Dr.); Kooperationspartner: PD Dr. D. Wolff, Regensburg; Förderung: Falk Foundation

A one-year, open-label, single arm, multi-center trial evaluating the efficacy and safety of oral ICL670 (20 mg/kg/day) in patients three to twelve months after allogeneic hematopoietic cell transplantation in whom iron overload is present

Projektleitung: Stadler, Michael (Dr. Dr.); Kooperationspartner: Dr. H. K. Al-Ali, Prof. Dr. D. Niederwieser, Leipzig; Förderung: Novartis

Randomisierte Phase III-Studie zum Vergleich von intensiver und dosisreduzierter Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie in erster kompletter Remission

Projektleitung: Stadler, Michael (Dr. Dr.); Kooperationspartner: Prof. Dr. M. Bornhäuser, Univ. Dr

Upfront versus MRD-triggered STI571 bei Patienten mit Ph+/BCR-ABL+ akuter lymphatischer Leukämie nach allogener Stammzelltransplantation

Projektleitung: Stadler, Michael (Dr. Dr.); Kooperationspartner: PD Dr. Ottmann, Frankfurt/Main

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

Projektleitung: Diedrich, Helmut; Kooperationspartner: Prof. Dr. Hoelzer, Frankfurt

Intrapulmonary coagulation in chronic allograft rejection of lung transplants and chronic pulmonary graft-versus-host disease after stem cell transplantation

Projektleitung: Trummer, Arne (Dr. med.); Förderung: IFB-Tx

Einfluss von Mikropartikel-gebundenem von-Willebrand-Faktor (vWF) auf klinische Routineassays der vWF-Diagnostik und auf die in-vitro Halbwertszeit im Vergleich zu freiem vWF

Projektleitung: Trummer, Arne (Dr. med.); Kooperationspartner: CSL Behring

Protein-Protein-Interaktionen in humanen Plättchen basierend auf dem PlateletWeb – ein integrativer Ansatz aus in silico, in vitro und in vivo Analysen

Projektleitung: Birschmann, Ingvild (Dr. Dr.); Förderung: DFG, SFB 688 Würzburg

Minden-Hannoversche Thrombophiliestudie

Projektleitung: Birschmann, Ingvild (Dr. Dr.); Kooperationspartner: Dr. Thomas Eller, Laborzentrum Weser; Förderung: Roche, Kabe

Klinische Studie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung zur Therapieoptimierung der Erworbenen Hämophilie

Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr. med.); Förderung: GTH, Novo Nordisk

Gerinnungsaktivierung bei der xenogenen Nierentransplantation

Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr. med.), Werwitzke, Sonja (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: 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: Tiede, Andreas (Dr. med.), Werwitzke, Sonja (Dr. rer. nat.); Hornung, Marcus (Dr. rer. nat.); Förderung: Biotest AG

The role of Fc gamma receptors I and III for inhibitor formation and immune tolerance in haemophilia A;

Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr. med.), Werwitzke, Sonja (Dr. rer. nat.); Förderung: Bayer Schering AG

Diagnostik und Therapieentscheidung bei Verdacht auf erworbenes von Willebrand-Syndrom

Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr. med.); Kooperationspartner: Dr. U. Budde (AescuLabor, Hamburg); Förderung: CSL Behring

Phase I-Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik eines rekombinanten Antithrombin-Konzentrats bei Patienten mit angeborenem Antithrombinmangel

Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr. med.); Förderung: Kyowa Hakko Kirin Ltd., United Kingdom

Phase I-Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik eines rekombinanten FVIII bei Patienten mit Hämophilie A

Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr. med.); Förderung: NovoNordisk A/S, Denmark

Phase III-Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit eines rekombinaten FVIII bei Patienten mit Hämophilie A

Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr. med.); Förderung: Novo Nordisk A/S, Denmark

Phase I-Studie zur Sicherheit und Pharmakokietik eines rekombinanten Faktor VIII-Konzentrates aus einer humanen Zelllinie bei Patienten mit Hämophilie A

Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr. med.), Trummer, Arne (Dr. med.); Förderung: Octapharma, Österreich

Thrombingenerierungsteste zur Untersuchung des Schweregrades und Therapieerfolgs bei Patienten mit Hämophilie A und B

Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr. med.); Förderung: Wyeth Pharma

Phase I-Studie zur Sicherheit und Pharmakokinetik eines rekombinanten, PEGylierten Faktor IX-Konzentrates bei Patienten mit schwerer Hämophilie B

Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr. med.), Trummer, Arne (Dr. med.); Förderung: Novo Nordisk A/S, Denmark

Untersuchung zur Erfassung prädiktiver Marker für eine Blutungsneigung von Konduktorinnen für Hämophilie A und B

Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: CSL 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

Advate PUP-Studie

Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. Dr. K.-W.Sykora; Förderung: 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.); Kooperationspartner: PD Dr. W. Kreuz

HK7-Projekt of the International Greifswald Registry of the Factor VII deficiency

Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); 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: Wermes, Cornelia (Dr. med.); 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: Wermes, Cornelia (Dr. med.)

von Willebrand disease prophylaxis network. The VWD international prophylaxis (VIP) study. Internationale multizentrische Studie

Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.), Eisert, Roswith (Dr. med.); 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: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. CL Eckhardt, Amsterdam, Niederlande

Phase IV-Studie zum Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung in der Primärtherapie primärer ZNS-Lymphome mit Hochdosis-Methotrexat(G-PCNSL-SG-1)

Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr. med.), Kofahl-Krause, Dorothea (Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. Dr. Thiel, Berlin

Qualitätssicherungsprotokoll zur Toxizitätsreduktion in der Primärtherapie des frühen Morbus Hodgkin (HD 13)

Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr. med.), Kofahl-Krause, Dorothea (Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. Dr. Diehl, Köln

Qualitätssicherungsprotokoll zur Effektivitätssteigerung in der Primärtherapie des intermediären Morbus Hodgkin (HD 14)

Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr. med.), Kofahl-Krause, Dorothea (Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. Dr. Diehl, Köln

Qualitätssicherungsprotokoll zur Toxizitätsreduktion und zur prognostischen Bedeutung der FDG-PET in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Morbus Hodgkin (HD 15)

Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr. med.), Kofahl-Krause, Dorothea (Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. Dr. Diehl, Köln

Therapieoptimierungsstudie in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms: Therapiestratifizierung mittels FDG-PET (HD 18)

Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr. med.), Kofahl-Krause, Dorothea (Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. Dr. A. Engert, Universitätsklinikum Köln

COMPARE: Vergleich Ibandronat-Zoledronat hinsichtlich Nephrotoxizität bei Patienten mit multiplem Myelom Protokoll: ML 18508

Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr. med.), Kofahl-Krause, Dorothea (Dr. med.); Förderung: Hoffmann-La Roche AG

Prospektiv randomisierte multizentrische Studie zur Therapieoptimierung (Primärtherapie) fortgeschrittener progredienter niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und Mantelzell-Lymphome

Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr. med.), Kofahl-Krause, Dorothea (Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. Dr. Rummel, Giessen

Prospektiv randomisierte multizentrische Studie zur Therapieoptimierung von Rezidiven fortgeschrittener progredienter niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und Mantelzell-Lymphome

Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr. med.), Kofahl-Krause, Dorothea (Dr. med.); 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: Peest, Dietrich (Prof. Dr. med.), Kofahl-Krause, Dorothea (Dr. med.); 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: Peest, Dietrich (Prof. Dr. med.), Kofahl-Krause, Dorothea (Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. Dr. Pfreundschuh, Homburg

Positronen-Emissionstomographie-gesteuerte Therapie aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome (PETAL-Studie)

Projektleitung: Kofahl-Krause, Dorothea (Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. Dr. U. Dührsen, Essen; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Inhibition of specific RAS signaling pathway to combat Ras-induced leukemia and to increase bone marrow transplantation efficiency

Projektleitung: Morgan, Michael A. (Dr. rer. nat.); Förderung: IFB-Tx

Identifizierung und Charakterisierung von Targetproteinen von Prenylierungsinhibitoren in myeloischen Leukämiezellen

Projektleitung: Reuter, Christoph (PD Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V. (DJCLS R07/32)

Phase 2 trial of Pemetrexed (AlimtaTM) combined with Paclitaxel in patients with recurrent/advanced follicular, papillary or anaplastic thyroid cancer. PANTHERA

Projektleitung: Reuter, Christoph (PD Dr. med.); Förderung: Arbeitsgemeinschaft f. Internistische Onkologie (AIO)

European bone over 40 sarcoma study (EURO-B.O.S.S.). A phase 2 trial

Projektleitung: Reuter, Christoph (PD Dr. med.); Förderung: COSS-Studiengruppe

European Ewing tumour working initiative of national groups Ewing Tumor Studies 1999 (EURO-E.W.I.N.G. 99). A phase 3 trial

Projektleitung: Reuter, Christoph (PD Dr. med.); Förderung: EORTC/Gesellschaft f. päd. Onkologie und Hämatologie (GPOH)-Germany

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. A phase 3 trial (EURAMOS-1) (ISRCTIM67613327)

Projektleitung: Reuter, Christoph (PD Dr. med.); Förderung: COSS-Studiengruppe

A randomized phase 2 study of LY2181308 sodium in combination with docetraxel versus docetaxel in hormone refractory prostate cancer (protocol H8Z-MC-JACR)

Projektleitung: Reuter, Christoph (PD Dr. med.); Förderung: Lilly

A Randomized Phase 3 Study of Pemetrexed in Combination With Cisplatin Versus Cisplatin Monotherapy in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer (SPINNAKER)

Projektleitung: Reuter, Christoph (PD Dr. med.); Förderung: Lilly

Randomisierte, kontrollierte Studie zur Auswertung von Nadroparin auf Überleben und Progression der Erkrankung bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen der Lunge, des Pankreas oder der Prostata. Phase 3 Studie (INPACT)

Projektleitung: Reuter, Christoph (PD Dr. med.); Förderung: GlaxoSmithKline

Phase 2 study of pemetrexed in combination with cisplatin and cetuximab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (H3E-MC-S123)

Projektleitung: Reuter, Christoph (PD Dr. med.); Förderung: Lilly

Randomised trial of single agent doxorubicin versus doxorubicin plus ifosfamide in the first line treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma

Projektleitung: Grünwald, Viktor (Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. Dr. R. Issels, Klinikum Großhadern, München; Förderung: EORTC

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: Grünwald, Viktor (Dr. med.); 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: Grünwald, Viktor (Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. Dr. Miller/Berlin; Förderung: Novartis

Eine multizentrische einarmige, zweistufige Phase II-Studie von RAD001 mit Glivec in Glivec-resistenten Patienten mit fortgeschrittenem GIST

Projektleitung: Grünwald, Viktor (Dr. med.); 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: Grünwald, Viktor (Dr. med.); 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: Grünwald, Viktor (Dr. med.); 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: Grünwald, Viktor (Dr. med.); Kooperationspartner: PD Dr. Arnold/Halle; Förderung: AstraZenica

Multizentrische Klinische Prüfung RAD001 bei Patienten mit rezidivierten/refraktären Hodentumoren (RADIT)

Projektleitung: Fenner, Martin (Dr. med.); Förderung: Novartis

Eine prospektive multizentrische Beobachtungsstudie zur Bewertung der Gesundheitspflege-und Ressourcenverwendung verbunden mit Skelettkomplikationen bei Patienten mit Knochenmetastasen nach Prostatakarzinom oder multiplem Myelom

Projektleitung: Fenner, Martin (Dr. med.); Förderung: Amgen

Evaluation of AVE5026 in the Prevention of Venous Thromboembolism in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy

Projektleitung: Fenner, Martin (Dr. med.); Förderung: Sanofi Aventis

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 Plazebo in der Therapie des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinoms

Projektleitung: Fenner, Martin (Dr. med.); Kooperationspartner: PD Dr. S. Krege, Essen; Förderung: BayerSchering

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: Fenner, Martin (Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. Dr. P. Albers, Düsseldorf; Förderung: Studie der Deutschen Hodentumor-Studiengruppe

Multi-center, Randomized Phase II Trial to Compare the Event-Free Survival of Clofarabine / Ara-C (ClAraC) or FLAMSA Treatment Followed by Reduced-Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with High-Risk Leukemia

Projektleitung: Buchholz, Stefanie (Dr. med.); Förderung: IFB-Tx

Bone marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration-2 (Studienname: BOOST-2 trial, EudraCT-Nr.: 2005-000774-46)

Projektleitung: Leiter für Zellaufbereitung: Arseniev, Lubomir (Dr. med.), MHH; Kooperationspartner: Prof. Dr. med. Helmut Drexler, MHH

Kriterien und Präferenzen in der Priorisierung medizinischer Leistungen: Eine empirische Untersuchung. Bundesweite Studie zur Priorisierung in der Medizin (Forschungsprojekt FOR 655)

Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), assoziiertes Projekt B2; Kooperationspartner: Dr. A. Doerries; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Geriatrische Palliativmedizin - Versorgungssituation und Verbesserungsbedarf aus den Perspektiven unterschiedlicher Fachrichtungen und Disziplinen

Projektleitung: Wernstedt, Thela (Dr. med.); 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

Avramova B, Yordanova M, Heuft HG, Arseniev L, Bobev D. Transfer of donor immune thrombocytopenic purpura to a recipient of an allogeneic haematopoietic stem cell graft. Bone Marrow Transplant 2009;44(3):203-204

Boltze C, Riecke A, Ruf CG, Port M, Nizze H, Kugler C, Miethke C, Wiest N, Abend M. Sporadic and radiation-associated papillary thyroid cancers can be distinguished using routine immunohistochemistry. Oncol Rep 2009;22(3):459-467

Chaberny IF, Ruseva E, Sohr D, Buchholz S, Ganser A, Mattner F, Gastmeier P. Surveillance with successful reduction of central line-associated bloodstream infections among neutropenic patients with hematologic or oncologic malignancies. Ann Hematol 2009;88(9):907-912

Ciceri F, Bonini C, Stanghellini MT, Bondanza A, Traversari C, Salomoni M, Turchetto L, Colombi S, Bernardi M, Peccatori J, Pescarollo A, Servida P, Magnani Z, Perna SK, Valtolina V, Crippa F, Callegaro L, Spoldi E, Crocchiolo R, Fleischhauer K, Ponzoni M, Vago L, Rossini S, Santoro A, Todisco E, Apperley J, Olavarria E, Slavin S, Weissinger EM, Ganser A, Stadler M, Yannaki E, Fassas A, Anagnostopoulos A, Bregni M, Stampino CG, Bruzzi P, Bordignon C. Infusion of suicide-gene-engineered donor lymphocytes after family haploidentical haemopoietic stem-cell transplantation for leukaemia (the TK007 trial): a non-randomised phase I-II study. Lancet Oncol 2009;10(5):489-500

Dahl D, Hahn A, Koenecke C, Heuft HG, Dammann E, Stadler M, Buchholz S, Krauter J, Eder M, Sykora KW, Klein C, Ganser A, Sauer M. Prolonged isolated red blood cell transfusion requirement after allogeneic blood stem cell transplantation: identification of patients at risk. Transfusion 2009;DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02461.x

Damm F, Heuser M, Morgan M, Yun H, Grosshennig A, Gohring G, Schlegelberger B, Döhner K, Ottmann O, Lübbert M, Heit W, Kanz L, Schlimok G, Raghavachar A, Fiedler W, Kirchner H, Döhner H, Heil G, Ganser A, Krauter J. Single Nucleotide Polymorphism in the Mutational Hotspot of WT1 Predicts a Favorable Outcome in Patients With Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 2010;28(4):578-585

Dogan Y, Ganser A, Scherr M, Eder M. Quantification of transforming capacity and cooperation of defined genetic alterations in myeloid malignancies. Exp Hematol 2010;38(1):11-19

Fiedler W, Mesters R, Heuser M, Ehninger G, Berdel WE, Zirrgiebel U, Robertson JD, Puchalski TA, Collins B, Jürgensmeier JM, Serve H. An open-label, Phase I study of cediranib (RECENTIN) in patients with acute myeloid leukemia. Leuk Res 2010;34(2):196-202

Fliedner TM, Chao NJ, Bader JL, Boettger A, Case C Jr, Chute J, Confer DL, Ganser A, Gorin NC, Gourmelon P, Graessle DH, Krawisz R, Meineke V, Niederwieser D, Port M, Powles R, Sirohi B, Weinstock DM, Wiley A, Coleman CN. Stem cells, multiorgan failure in radiation emergency medical preparedness: a U.S./European Consultation Workshop. Stem Cells 2009;27(5):1205-1211

Gaidzik VI, Schlenk RF, Moschny S, Becker A, Bullinger L, Corbacioglu A, Krauter J, Schlegelberger B, Ganser A, Dohner H, Dohner K, German-Austrian AML Study Group. Prognostic impact of WT1 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a study of the German-Austrian AML Study Group. Blood 2009;113(19):4505-4511

Ghosh A, Koestner W, Hapke M, Schlaphoff V, Länger F, Baumann R, Koenecke C, Cornberg M, Welte K, Blazar BR, Sauer MG. Donor T cells primed on leukemia lysate-pulsed recipient APCs mediate strong graft-versus-leukemia effects across MHC barriers in full chimeras. Blood 2009;113(18):4440-4448

Grünwald V, Gschwend J. Einsatz von RAD001 bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Der Onkologe 2009;15(5):512-518

Grünwald V, Soltau J, Ivanyi P, Rentschler J, Reuter C, Drevs J. Molecular targeted therapies for solid tumors: management of side effects. Onkologie 2009;32(3):129-138

Haas SC, Huber R, Gutsch R, Kandemir JD, Cappello C, Krauter J, Duyster J, Ganser A, Brand K. ITD- and FL-induced FLT3 signal transduction leads to increased C/EBPbeta-LIP expression and LIP/LAP ratio by different signalling modules. Br J Haematol 2009;DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.08012.x

Harousseau JL, Martinelli G, Jedrzejczak WW, Brandwein JM, Bordessoule D, Masszi T, Ossenkoppele GJ, Alexeeva JA, Beutel G, Maertens J, Vidriales MB, Dombret H, Thomas X, Burnett AK, Robak T, Khuageva NK, Golenkov AK, Tothova E, Mollgard L, Park YC, Bessems A, De Porre P, Howes AJ, FIGHT-AML-301 Investigators. A randomized phase 3 study of tipifarnib compared with best supportive care, including hydroxyurea, in the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in patients 70 years or older. Blood 2009;114(6):1166-1173

Herrmann FH, Wulff K, Auerswald G, Schulman S, Astermark J, Batorova A, Kreuz W, Pollmann H, Ruiz-Saez A, De Bosch N, Salazar-Sanchez L, Greifswald Factor FVII Deficiency Study Group. Factor VII deficiency: clinical manifestation of 717 subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor 7 gene. Haemophilia 2009;15(1):267-280

Heuser M, Kuchenbauer F, Argiropoulos B, Sekulovic S, Leung M, Stasiak M, Ganser A, Humphries RK. Priming reloaded? Blood 2009;114(4):925-6; author reply 926-7

Heuser M, Sly LM, Argiropoulos B, Kuchenbauer F, Lai C, Weng A, Leung M, Lin G, Brookes C, Fung S, Valk PJ, Delwel R, Löwenberg B, Krystal G, Humphries RK. Modeling the functional heterogeneity of leukemia stem cells: role of STAT5 in leukemia stem cell self-renewal. Blood 2009;114(19):3983-3993

Jirmo AC, Koya RC, Sundarassety BS, Pincha M, Yu GY, Lai M, Bakshi R, Schlaphoff V, Grabowski J, Behrens G, Wedemeyer H, Stripecke R. Monocytes transduced with lentiviral vectors expressing hepatitis C virus nonstructural proteins and differentiated into dendritic cells stimulate multi-antigenic CD8(+) T cell responses. Vaccine 2010;28(4):922-933

Jonas JB, Witzens-Harig M, Arseniev L, Ho AD. Intravitreal autologous bone-marrow-derived mononuclear cell transplantation. Acta Ophthalmol 2009;DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01564.x

Kalippke K, Werwitzke S, von Hornung M, Mischke R, Ganser A, Tiede A. DNA analysis from stool samples: a fast and reliable method avoiding invasive sampling methods in mouse models of bleeding disorders. Lab Anim 2009;43(4):390-393

Kayser S, Schlenk RF, Londono MC, Breitenbuecher F, Wittke K, Du J, Groner S, Späth D, Krauter J, Ganser A, Döhner H, Fischer T, Döhner K, German-Austrian AML Study Group (AMLSG). Insertion of FLT3 internal tandem duplication in the tyrosine kinase domain-1 is associated with resistance to chemotherapy and inferior outcome. Blood 2009;114(12):2386-2392

Koenecke C, Czeloth N, Bubke A, Schmitz S, Kissenpfennig A, Malissen B, Huehn J, Ganser A, Förster R, Prinz I. Alloantigen-specific de novo-induced Foxp3(+) Treg revert in vivo and do not protect from experimental GVHD. Eur J Immunol 2009;39(11):3091-3096

Krausse-Opatz B, Wittkop U, Gutzki FM, Schmidt C, Jürgens-Saathoff B, Meier S, Beckmann B, Takikawa O, Morgan MA, Tsikas D, Stichtenoth DO, Wagner AD, Zeidler H, Köhler L. Free iron ions decrease indoleamine 2,3-dioxygenase expression and reduce IFNgamma-induced inhibition of Chlamydia trachomatis infection. Microb Pathog 2009;46(6):289-297

Krauter J, Wagner K, Schafer I, Marschalek R, Meyer C, Heil G, Schaich M, Ehninger G, Niederwieser D, Krahl R, Buchner T, Sauerland C, Schlegelberger B, Dohner K, Dohner H, Schlenk RF, Ganser A. Prognostic factors in adult patients up to 60 years old with acute myeloid leukemia and translocations of chromosome band 11q23: individual patient data-based meta-analysis of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. J Clin Oncol 2009;27(18):3000-3006

Meyer C, Kowarz E, Hofmann J, Renneville A, Zuna J, Trka J, Ben Abdelali R, Macintyre E, De Braekeleer E, De Braekeleer M, Delabesse E, de Oliveira MP, Cave H, Clappier E, van Dongen JJ, Balgobind BV, van den Heuvel-Eibrink MM, Beverloo HB, Panzer-Grumayer R, Teigler-Schlegel A, Harbott J, Kjeldsen E, Schnittger S, Koehl U, Gruhn B, Heidenreich O, Chan LC, Yip SF, Krzywinski M, Eckert C, Moricke A, Schrappe M, Alonso CN, Schafer BW, Krauter J, Lee DA, Zur Stadt U, Te Kronnie G, Sutton R, Izraeli S, Trakhtenbrot L, Lo Nigro L, Tsaur G, Fechina L, Szczepanski T, Strehl S, Ilencikova D, Molkentin M, Burmeister T, Dingermann T, Klingebiel T, Marschalek R. New insights to the MLL recombinome of acute leukemias. Leukemia 2009;23(8):1490-1499

Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Pirr J, Rager U, Lippolt P, Hahn A, Fichtner S, Schaefer A, Arseniev L, Ganser A, Drexler H. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: 5-year follow-up from the randomized-controlled BOOST trial. Eur Heart J 2009;30(24):2978-2984

Montemurro M, Schoffski P, Reichardt P, Gelderblom H, Schutte J, Hartmann JT, von Moos R, Seddon B, Joensuu H, Wendtner CM, Weber E, Grunwald V, Roth A, Leyvraz S. Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib. Eur J Cancer 2009;45(13):2293-2297

Nagel S, Venturini L, Meyer C, Kaufmann M, Scherr M, Drexler HG, Macleod RA. Multiple mechanisms induce ectopic expression of LYL1 in subsets of T-ALL cell lines. Leuk Res 2010;34(4):521-528

Nagel S, Venturini L, Przybylski GK, Grabarczyk P, Meyer C, Kaufmann M, Battmer K, Schmidt CA, Drexler HG, Scherr M, Macleod RA. NK-like homeodomain proteins activate NOTCH3-signaling in leukemic T-cells. BMC Cancer 2009;9:371

Nagel S, Venturini L, Przybylski GK, Grabarczyk P, Schmidt CA, Meyer C, Drexler HG, Macleod RA, Scherr M. Activation of miR-17-92 by NK-like homeodomain proteins suppresses apoptosis via reduction of E2F1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma 2009;50(1):101-108

Pabinger I, Tiede A, Kalina U, Knaub S, Germann R, Ostermann H, for the Beriplex(R) P/N Anticoagulation Reversal Study Group. Impact of infusion speed on the safety and effectiveness of prothrombin complex concentrate: A prospective clinical trial of emergency anticoagulation reversal. Ann Hematol 2010;89(3):309-316

Petersen B, Ramackers W, Tiede A, Lucas-Hahn A, Herrmann D, Barg-Kues B, Schuettler W, Friedrich L, Schwinzer R, Winkler M, Niemann H. Pigs transgenic for human thrombomodulin have elevated production of activated protein C. Xenotransplantation 2009;16(6):486-495

Port M, Boltze C, Wang Y, Roper B, Meineke V, Abend M. A radiation-induced gene signature distinguishes post-Chernobyl from sporadic papillary thyroid cancers. Radiat Res 2007;168(6):639-649

Port M, Wang Y, Schmelz HU, Pottek T, Meineke V, Ruf C, Abend M. A gene signature of primary tumor identifies metastasized seminoma. Urol Oncol 2009;DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.08.008

Ringden O, Labopin M, Ehninger G, Niederwieser D, Olsson R, Basara N, Finke J, Schwerdtfeger R, Eder M, Bunjes D, Gorin NC, Mohty M, Rocha V. Reduced intensity conditioning compared with myeloablative conditioning using unrelated donor transplants in patients with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2009;27(27):4570-4577

Rohrs S, Dirks WG, Meyer C, Marschalek R, Scherr M, Slany R, Wallace A, Drexler HG, Quentmeier H. Hypomethylation and expression of BEX2, IGSF4 and TIMP3 indicative of MLL translocations in acute myeloid leukemia. Mol Cancer 2009;8:86

Satzger I, Volker B, Kofahl-Krause D, Ganser A, Kapp A, Gutzmer R. Intravaskuläre B-Zell-Lymphome: ein heterogenes Krankheitsbild, dargestellt an 2 Patienten. Hautarzt 2009;60(2):131-136

Scherr M, Venturini L, Eder M. Knock-down of gene expression in hematopoietic cells. Methods Mol Biol 2009;506:207-219

Schmelz HU, Port M, Stockinger M, Ruf C, Martinscheck A, Sparwasser C, Weidner W, Abend M. Testis cancer cells have a genetic determination for a high sensitivity to apoptosis inducing stimuli. Urol Oncol 2010;28(1):49-58

Schuette K, Folprecht G, Kretzschmar A, Link H, Koehne CH, Gruenwald V, Stahl M, Huebner G. Phase II trial of capecitabine and oxaliplatin in patients with adeno- and undifferentiated carcinoma of unknown primary. Onkologie 2009;32(4):162-166

Seidl C, Port M, Apostolidis C, Bruchertseifer F, Schwaiger M, Senekowitsch-Schmidtke R, Abend M. Differential gene expression triggered by highly cytotoxic alpha-Emitter-immunoconjugates in gastric cancer cells. Invest New Drugs 2010;28(1):49-60

Seidl C, Port M, Gilbertz KP, Morgenstern A, Bruchertseifer F, Schwaiger M, Roper B, Senekowitsch-Schmidtke R, Abend M. 213Bi-induced death of HSC45-M2 gastric cancer cells is characterized by G2 arrest and up-regulation of genes known to prevent apoptosis but induce necrosis and mitotic catastrophe. Mol Cancer Ther 2007;6(8):2346-2359

Stadler M, Ahlborn R, Kamal H, Diedrich H, Buchholz S, Eder M, Ganser A. Limited efficacy of imatinib in severe pulmonary chronic graft-versus-host disease. Blood 2009;114(17):3718-9; author reply 3719-20

Tiede A, Huth-Kuhne A, Oldenburg J, Grossmann R, Geisen U, Krause M, Brand B, Alberio L, Klamroth R, Spannagl M, Knobl P. Immunosuppressive treatment for acquired haemophilia: current practice and future directions in Germany, Austria and Switzerland. Ann Hematol 2009;88(4):365-370

Trummer A, De Rop C, Tiede A, Ganser A, Eisert R. Recovery and composition of microparticles after snap-freezing depends on thawing temperature. Blood Coagul Fibrin 2009;20(1):52-56

Ukena SN, Koenecke C, Geffers R, Fuehner T, Welte T, Ganser A, Buer J, Franzke A. T helper type 2 differentiation is associated with induction of antibacterial defense mechanisms in blood lymphocytes of patients with sarcoidosis. Immunol Invest 2009;38(1):49-66

Weissinger EM, Dickinson AM. Immunogenomics and proteomics in hematopoietic stem cell transplantation: predicting post-hematopoietic stem cell transplant complications. Cancer Treat Res 2009;144:1-35

Weissinger EM, Mischak H, Kontsendorn J, Hahn A, Hahn N, Morgan M, Ganser A. Proteome analysis in hematology using capillary electrophoresis coupled on-line to mass spectrometry. Mini Rev Med Chem 2009;9(5):627-623

Übersichtsarbeiten

Buchholz S, Ganser A. Hämatopoetische Stammzelltransplantation. Indikationen, Grundlagen und Ausblick. Internist (Berl) 2009;50(5):572-580

Jankowski V, van der Giet M, Mischak H, Morgan M, Zidek W, Jankowski J. Dinucleoside polyphosphates: strong endogenous agonists of the purinergic system. Br J Pharmacol 2009;157(7):1142-1153

Buchbeiträge, Monografien

Gruenwald V. RAD001 (Everolimus) - ein oral verfügbares Rapamycinderivat in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. In: Otto T. [Hrsg.]: mTOR-Inhibition - Ein neuer Wirkmechanismus in der Onkologie. Bremen; London; Boston, Mass.: UNI-MED-Verl., 2009. S.74-80

Liebisch P, Peest D. Multiples Myelom. In: Meyer J, Dierkesmann R, Fleig WE, Heidrich H, Heimpel H, Kern WV, Müller OA, Specker C, Wanner C. [Hrsg.]: Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin. 27. Lfg. München: Urban & Fischer, 2009. S.B11

Weissinger EM, Zürbig P, Ganser A. Proteomics studies after hematopoietic stem cell transplantation.United States:, 2009. S.437-452

Abstracts

2009 wurden 97 Abstracts publiziert.

Promotionen

Onono, Fredrick O. (PhD): Elucidation and chemotherapeutic alterations of the farnesylated proteome in leukemia cells

Schäfer, Daniel (Dr. rer. nat.): Generierung und funktionelle Anwendung einer randomisierten sh- und si-RNA-Bibliothek

Bachelor

Lampe, Lena: Genexpressionsanalyse von regulatorischen T-Zellen in der allogenen Immunereaktion

Stipendien

Damm, Frederik (Dr. med.): Hannelore Munke-Forschungsstipendium

Püllmann, Kerstin (Dr. med.): DAAD-Stipendium für eine Vortragsreihe zur Yale University, New Haven, CT, USA

Wissenschaftspreise

Heuser, Michael (Dr. med.): Eugene Cronkite Award (First Prize Young Investigator Award) of the International Society for Experimental Hematology at 38th Annual Meeting in Athens, Greece; International Society for Experimental Hematology Travel Award for 38th Annual Meeting in Athens, Greece; European Hematology Association Travel Award for 14th Congress in Berlin, Germany

Könecke, Christian (Dr. med.): EHA-ASH Translational Research Training Award in Hematology; Travelgrant EHA2009 Berlin

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.): Mitglied des Senats der MHH (bis 4/2009) sowie des Vorstands des Tumorzentrums. Direktor des Zentrums Innere Medizin (seit 4/2009) 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 (bis 12/2009), 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 externen Beirates des IZKF Münster (bis 12/09). Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Landsteiner Foundation, Amsterdam (bis 9/2009). Gutachter für Wissenschaftsrat, DFG, BMBF, Deutsche Krebshilfe, Sanderstiftung, Fresenius-Stiftung, Carreras-Stiftung sowie für 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.

Birschmann, Ingvild (Dr. med., Dr. rer. nat.): Gutachter für folgende Fachzeitschrift: Thrombosis Research

Buchholz, Stefanie (Dr. med.): Gutachter für folgende Fachzeitschrift: 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 folgende Fachzeitschriften: Nature Medicine, Blood, Leukemia, Biochemistry, Experimental Hematology, Cancerogenesis, International Journal of Hematology, Annals of Hematology.

Fenner, Martin (Dr. med.): Gutachter für folgende Fachzeitschrift: BMC Cancer. Mitorganisator der Konferenz Science Online London 2009

Franzke, Anke (Prof. Dr. med.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Blood, Annals of Hematology, American Journal of Pathology, Respirology, Immunological Investigations.

Grünwald, Viktor (Dr. med.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: BMT, ExpOpInvDrugs, Marine Drugs, Oncology, Onkologie. Mitarbeit in folgenden Arbeitsgruppen: Nierenkrebs, Weichteilsarkome, Kopf-Hals-Tumore (IAG der DKG), Weichteilsarkome (AIO und EORTC), Kopf-Hals Tumore (AIO und EORTC), CUP-Syndrom, Urogenitale Tumore (AIO), Nierenkrebs (AIO). Wissenschaftlicher Beirat: Das Lebenshaus (Patientenorganisation)

Heuser, Michael (Dr. med.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Haematologica, Annals of Hematology, Leukemia Research, European Journal of Hematology.

Könecke, Christian (Dr. med.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Annals of Hematology, Haematologica.

Krauter, Jürgen (Prof. Dr. med.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Annals of Hematology, Leukemia.

Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr. med.): Gutachter für folgende Förderinstitutionen: Deutsche Forschungsge-

meinschaft (DFG), Mukoviszidose e.V., Medical research council (London, Großbritanien). Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Blood, Proteomics, Expert opinion in proteomics, Annals of Hematology, Kidney International, Biology of Blood and Bone Marrow Transplantation.

Peest, Dietrich (Prof. Dr. med.): Mitglied des Editorial Boards für folgende Zeitschrift: Clinical Nephrology. Gutachter für folgende Zeitschrift: Annals of Hematology.

Reuter, Christoph (PD Dr. med.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, Cell Biology, Experimental Hematology.

Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.): Gutachter für folgende Förderinstitutionen: The Netherlands Organisation for Health Research and Development - Horizon Bearthrough Projects, DFG, Deutsche Krebshilfe. Gutachter für folgende Fachzeitschriften: BMC Biotechnology, Journal of Molecular Biology, Nature Genetics, Oligonucleotides, Annals of Hematology.

Stadler, Michael (Dr. med. Dr. rer. nat.): Mitglied der EBMT Acute Leukemia Working Party.

Stripecke, Renata (Prof. Dr.):: Gutachter für DFG, Concern Foundation (USA), BayImmunNet. Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Journal of Translational Medicine, Experimental Biology and Medicine, and Annals of Hematology.

Tiede, Andreas (Dr. med.): Sprecher der GTH-Studiengruppe „Erworbene Hämophilie", Mitglied der GTH-Hämophiliekommission. Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Journal of Thrombosis and Haemostasis, Eurpean Journal of Clinical Investigation, Thrombosis & Haemostasis, International Journal of Hematology, Vascular Health and Risk Management und Annals of Hematology.

Wermes, Cornelia (Dr. med.): Mitglied Ärztlicher Beirat Deutsche Hämophiliegesellschaft

Patente

Arseniev, Lubomir (Dr. med.):20080280357 Cryopreservation of Hepatocytes - processes for the preparation of liver cells for cryopreservation processes for cryopreservation of isolated liver 11-13-2008

Arseniev, Lubomir (Dr. med.):20080199956 Storage Medium For Cells - method for storages of human cells in particular cell media for storage of cells and the use of such cell media for storage 08-21-2008

Abteilung Experimentelle Hämatologie

Direktor: Prof. Dr. Christopher Baum
Tel.: 0511 / 532-6069 • E-Mail: baum.christopher@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/experimentalhematology.html

Forschungsprofil

Die im April 2006 gegründete Abteilung Experimentelle Hämatologie positioniert sich in Ergänzung zu den 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 Strategien zur Genmodifikation von Blutstammzellen und Lymphozyten und der präklinischen Evaluierung der therapeutischen Effizienz und biologischen Sicherheit dieser Zellen. Im Kontext der Genmodifikation somatischer Zellen untersuchen unsere Projekte die Grundlagen der Wirt-Genvektorinteraktion und neuartige Ansätze zum therapeutischen Gentargeting auf der Basis der homologen Rekombination oder persistierender episomaler Vektorsysteme. Die von der Abteilung erarbeiteten Technologien werden an der MHH und auch international von ausgewiesenen Partnern zur Grundlagenforschung und Entwicklung neuer Therapieansätze bei angeborenen oder erworbenen hämatologischen Erkrankungen genutzt. In 2009 haben Prof. Dr. Toni Cathomen (vormals Charité Berlin) als neu berufener W2-Professor für die genetische Modifikation somatischer Zellen sowie Prof. Dr. Jürgen Bode (vormals HZI Braunschweig) als Honorarprofessor die Abteilung verstärkt.

Forschungsprojekte

Bedeutung der hoch-affinen Neurotrophinrezeptoren (TRKA, TRKB, TRKC) bei der Leukämogenese

Bei den akuten myeloischen Leukämien (AML) entsteht durch genetische Veränderungen in einer Vorläuferzelle ein maligner Klon, der durch einen Block in der Differenzierung bei erhaltener Selbsterneuerungs- und Proliferationskapazität gekennzeichnet ist. Alle leukämischen Zellen gehen von einer leukämischen Stammzelle aus, welche im Verlauf der Erkrankung die normale Hämatopoese überwächst. Die aktuellen Konzepte der Leukämogenese postulieren eine Zusammenarbeit von „Klasse I"-Mutationen, z.B. konstitutiv aktivierten Proteintyrosinkinasen (PTKs) mit „Klasse II" Mutationen von Transkriptionsfaktoren wie AML/Runx oder ETS-Proteinen. In diesem Szenario fördern Mutationen der Klasse I (z.B. BCR/ABL oder FLT3-ITD) die Proliferation, aber behindern in der Regel nicht die Differenzierung, während das Umgekehrte für die Mutationen der Klasse II gilt. Während die molekulare Analyse von Patientenproben dieses Konzept bei der AML unterstützt hat, gibt es noch einen erheblichen Anteil an Patienten, bei denen beide Arten von Mutationen noch nicht nachgewiesen worden sind. Die Beschreibung und Charakterisierung der genetischen Veränderungen erlaubt nicht nur einen Einblick in die molekulare Pathogenese der AML, sondern hat auch eine prognostische Bedeutung für die Patienten. Die Korrelation einer Genveränderung mit dem Überleben des Patienten wird allgemein als Hinweis auf eine wichtige kausale Funktion bei der Entstehung der Leukämie gewertet. Dies ist aber häufig nicht experimentell belegt.

Für die Regulation von Wachstums- und Differenzierungsvorgängen spielen PTKs eine zentrale Rolle. PTKs und die nachgeschalteten Kaskaden von intrazellulären Ereignissen (z.B. PI3K und mTOR- Aktivierung) sind bedeutsam für die maligne Transformation von Zellen. Neuere Daten haben angedeutet, dass die PTKs auch für die Erhaltung von Tumoren und Therapieresistenzen verantwortlich sind. Rezeptor-PTKs können z.B. durch Genamplifizierung, Überexpression, funktionale Alterationen verursacht durch Mutationen und/oder abnormale autokrine bzw. parakrine

Wachstumfaktorkonstellationen sowie Heterodimerisierung mit anderen Rezeptor-PTKs konstitutiv aktiviert werden. In der Leukämogenese spielt die konstitutive Aktivierung von Rezeptor-PTKs wie FLT3 (sog. interne Tandemduplikationen bzw. Punktmutationen) eine wichtige Rolle. Mindestens ein Drittel der AML-Patienten tragen ein mutiertes FLT3 Allel (hauptsächlich FLT3-ITD) und haben eine ungünstige Prognose. Es ist daher wichtig in den verbleibenden FLT3-negativen Patienten mögliche andere aktivierte PTKs zu identifizieren, zumal PTKs, insbesondere Rezeptor-PTKs, ein Hauptangriffsziel der sogenannten zielgerichteten molekularen Therapie sind. Molekulare Therapien haben bemerkenswerte Anfangserfolge bei der Bekämpfung hämatologischer Krebserkrankungen und solider Tumore gezeigt, die klinische Langzeitwirkung ist in vielen Fällen jedoch begrenzt. Insbesondere Kombinationstherapien könnten aktuell bestehende Limitationen überwinden.

Die Neurotrophine (z.B. nerve growth factor und brain-derived neurotrophic factor (BDNF)) spielen eine wichtige Rolle bei der Ausbildung neuronaler Systeme und dem Überleben von Nervenzellen. Die TRK (Tropomyosin-related kinase)-Rezeptor-PTKs (TRKA, TRKB, TRKC) sind hoch affine NT-Rezeptoren, die in einer Vielzahl von menschlichen Geweben zu finden sind. Die Familie der TRK-Rezeptoren gewinnt zunehmend als Vermittler karzinogener Progression an Bedeutung. Wir und andere Gruppen haben Hinweise für die potentielle Beteiligung dieses Rezeptorsystems an der Entwicklung von Leukämien. Bei Patienten mit akuter Leukämie konnten wir zum Beispiel mittels monoklonaler Antikörper in der Durchflusszytometrie in 55% der untersuchten Fälle mindestens eine der drei TRK-Formen nachweisen (Abbildung 1).

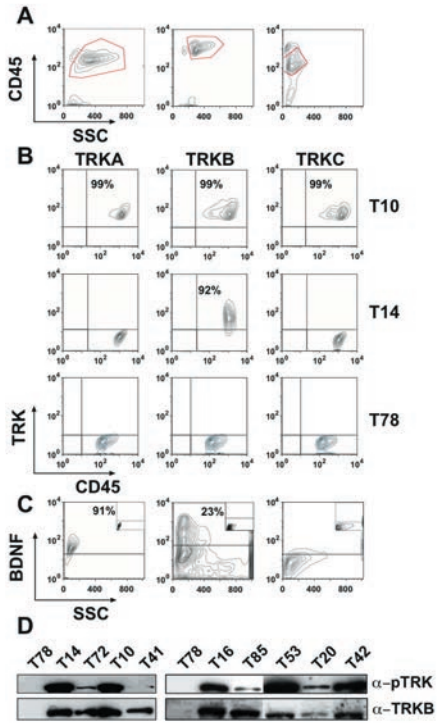


Abb. 1: Expression der TRK-Rezeptoren und BDNF bei Patienten mit akuter Leukämie. (A) zeigt das „Gate" für die Blasten. Links: Patient T10 (AML-M5), Mitte: T14 (T-Zell-ALL), Rechts: Patient T78 (AML M1). (B) Obere Reihe zeigt Expression aller drei TRK-Rezeptoren in den Blasten von Patient T10. Mittlere Reihe: In Blasten von Patient T14 ist nur TRKB nachweisbar. Untere Reihe: Blasten des Patienten T78 zeigten keine Expression vonr TRK-Rezeptoren. (C) BDNF war b ei denPatienten T10 (links) und T14 (Mitte), aber nicht bei T78 (rechts) nachweisbar. Die Isotyp-Kontrollen sind eingefügt. (D) zeigt die konstitutive Phosphorylierung von p145TRK in primären Leukämiezellen.

In 30% der untersuchten Patientenproben war in den Blasten sowohl TRKB als auch der korrespondierende Ligand BDNF aufzufinden. Solche Patienten hatten eine vergleichsweise schlechte Prognose. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass die Aktivierung von TRKs wichtig für das Überleben von menschlichen und Maus-Leukämiezellen war. Gleichzeitig haben wir in einem Mausmodell Evidenz gewinnen können, dass eine konstitutiv aktivierte Variante von TRKA (sogenanntes TrkA) oder die Ko-Expression von TRKB und BDNF sehr effizient Leukämien auslösen kann

(Abb. 2 und 3). Mäuse entwickelten nach der Knochenmarktransplantation von ΔTrkA-modifizierten Zellen eine hyperakute AML. Diese Krankheit ist besonders charakterisiert durch einen Differenzierungsblock. Leukämische Zellen, die ΔTrkA oder TRKB/BDNF tragen, sind sensitiv für die Behandlung mit dem mTOR Inhibitor Rapamycin in vitro (bis zu 100% Wachstumsinhibition). Rapamycin kann die Überlebenszeit der Mäuse mit TRK induzierter Leukämie signifikant verlängern.

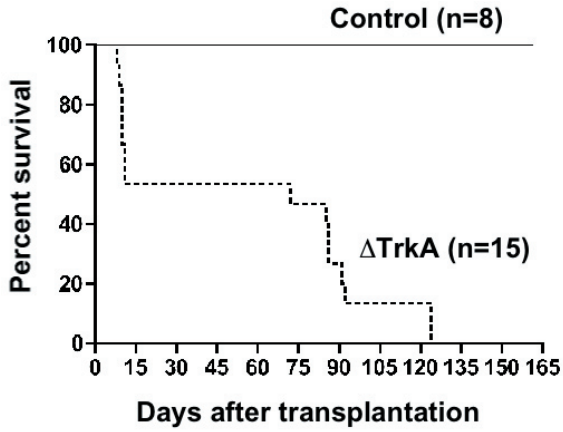


Abb. 2: Kaplan-Meier Kurve von C57Bl/6J Mäusen nach der Knochenmarktransplantation mit ΔTrkA-modifizierten Zellen. Die Kontrolltiere wurden mit Zellen transplantiert, die anstelle des Onkogens ein neutrales Markergen enthielten (EGFP). Ungefähr die Hälfte der Tiere (7/15) entwickelten eine hyper-akute AML mit einer Latenz von <12 Tagen. Die Krankheit ist besonders charakterisiert durch einen Differenzierungsblock, was zuvor noch nicht für die anderen mit einer myeloischen Leukämie assoziierten Onkogene in ähnlichen Mausmodellen in der Literatur berichtet worden ist. Die Mäuse, die diese frühe Blastenkrise (8/15) überlebten, entwickelten hauptsächlich eine akute lymphoblastische Leukämie.

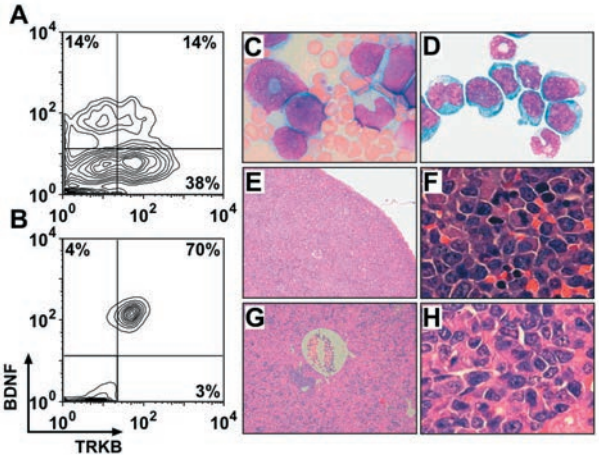


Abb. 3: Entwicklung einer Leukämie in der Maus, transplantiert mit TRKB und BDNF modifizierten hämatopoetischen Zellen (32D). FACS-Analyse zeigt Ko-Expression von BDNF und TRKB in den Zellen vor der Transplantation (A) und in myeloischen Blasten isoliert vom leukämischen Tier (B). (C) Der Blutausstrich zeigt eine ausgeprägte Leukozytose bestehend im Wesentlichen aus unreifen myeloischen Zellen. (D) Der Zytospin von Knochenmarkzellen zeigt Myeloblasten mit einem reichlichem Zytoplasma (x1000). (E, F) Diffuse myeloblastische Infiltration in der Milz und vollständige Auslöschung der normalen Struktur (x100, x1000). (G, H) Starke Infiltration von leukämischen Zellen in der Leber, vor allem in Portalbereichen, aber auch diffus in den Sinus (x100, x1000).

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass TRKs eine wichtige Rolle in der Leukämogenese spielen. Dementsprechend könnten TRK-Rezeptoren und deren Interaktionspartner in der Zelle als neue therapeutische Zielmoleküle für die Behandlung akuter Leukämien dienen. Die Daten wurden als Vortrag und Poster auf der Jahrestagung der American Society of Hematology (2007 und 2008) und als Vortrag auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie in Mannheim (2009) präsentiert sowie in der führenden hämatologischen Zeitschrift Blood publiziert.

Projektleitung: Li, Zhixiong (PD Dr. med.), Meyer, Johann (Dr. rer. nat.), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Mitarbeiter, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.), Mitarbeiter, Institut für Zell- und Molekularpathologie; Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V., Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Weitere Forschungsprojekte

Anwendung und Biosicherheit lentiviraler Vektoren in Forschung und Klinik

Projektleitung: Schambach, Axel (Dr. med. PhD); Förderung: Förderung: Else-Kröner-Stiftung

Hämatopoetische Zelltherapie

Projektleitung: Schambach, Axel (Dr. med. PhD); Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

Konversion von embryonalen Stammzellen zu blutbildenden Stammzellen

Projektleitung: Schiedlmeier, Bernhard (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

Zellmodifikation mit episomalen Vektoren und Kassettenaustausch

Projektleitung: Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

Neue Methoden der Gentherapie für angeborene und erworbene Erkrankungen

Projektleitung: Schambach, Axel (Dr. med. PhD); Pei, Duanqing (Prof. Dr.), deutsch-chinesische Juniorforschergruppen; Förderung: DAAD und BMBF

Reversible Zellmodifikation mittels pseudoretroviraler und epiretroviraler Transduktion

Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (SFB 738)

Mechansims of insertional transformation in the hematopoietic system

Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Li, Zhixiong (PD Dr. med.), Kustikova, Olga (Dr. phil.); Förderung: DFG-Schwerpunktprogramm (SPP 1230)

Zentralprojekt DFG-Schwerpunktprogramm „Mechanisms of gene vector entry and persistence"

Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG-Schwerpunktprogramm (SPP 1230)

MPL Rezeptorexpression zur Regeneration hämatopoietischer Stammzellen und der Megakaryopoese

Projektleitung: Modlich, Ute (Dr. vet. med. PhD), Meyer, Johann (Dr. rer. nat.), Baum, Christopher (Prof. Dr. Med.); Förderung: DFG (SFB 566, TP A16)

Herkunft und Signatur durch veränderte TRK-Signaltransduktion induzierter leukämischer Stammzellen

Projektleitung: Li, Zhixiong (PD Dr. med.), Meyer, Johann (Dr. rer. nat.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Synergistische Funktion von Histonmethylierung und Onkogenaktivierung bei der Induktion der chromosomalen Instabilität in der Leukämogenese

Projektleitung: Rudolph, Cornelia (Dr. rer.nat.), Ute Modlich (Dr. med. vet. PhD); Förderung: DFG

Lentiviral induzierte insertionelle Mutagenese in der Gentherapie von hereditären Lebererkrankungen

Projektleitung: Ott, Michael (Prof. Dr. med.); Modlich, Ute (Dr. med. vet. PhD); Förderung: DFG (SFB738)

Preclinical biosafety assays assessing the genotoxicity of novel integrating gene vectors

Projektleitung: Modlich, Ute (Dr. med. vet. PhD), Schambach (Dr. med. PhD), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBP (Netzwerk iGENE)

Humanized models to assess the genotoxicity of viral vectors in the context of hematopoietic stem cell expansion and in vivo selection

Projektleitung: Moritz, Thomas (Prof. Dr.), Modlich, Ute (Dr. med. vet. PhD); Förderung: DFG-Schwerpunktprogramm (SPP 1230)

Induktion und Expansion von hämatopoetischen Stammzellen in vitro und in vivo durch die Aktivität des Transkriptionsfaktors HOXB4

Projektleitung: Klump, Hannes (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Integrated Project: Concerted safety and efficiency evaluation of retroviral transgenesis for genetic therapy of inherited diseases of the hematopoietic system (Acronym: CONSERT)

Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med); Förderung: EU 6. Rahmenprogramm

Integrated Project: Persisting transgenesis (Acronym: PERSIST)

Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Förderung: Förderung: EU 7. Rahmenprogramm

Network of Excellence: Clinical Gene Therapy (Acronym: CLINIGENE)

Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: EU 6. Rahmenprogramm

Subprojekte "Gene Therapy for Neutrophilic disorders" and "Gene Therapy for Wiskott-Aldrich-Syndrome" im PidNet Netzwerkverbund "Innovative genetic treatment of immunodeficiencies"

Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Schambach, Axel (Dr. med. PhD); Förderung: BMBF

Cord Blood-Hematopoietic stem cells: Reliable Methods for ex vivo ExpanSion (CB-HERMES) Pathway discovery and protocol development

Projektleitung: Schiedlmeier, Bernhard (Dr. rer. nat.), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Development of Rapid In Vitro Screening Method to Detect Insertional Mutagenesis of Integrating Vectors

Projektleitung: Wilson, Carolyn (PhD), FDA; Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Förderung: FDA (USA)

Therapeutisches Gentargeting in humanen CD34+-Zellen

Projektleitung: Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG-Schwerpunktprogramm (SPP 1230)

Entwicklung neuer RNA-basierter und gentherapeutischer Strategien bei Kardiomyopathien

Projektleitung: Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG – SFB/TR 19 (TP C5)

Genetische Korrektur von Lungenstammzellen mithilfe der Zinkfingernuklease-Technologie

Projektleitung: Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Förderung: BMBF (Netzwerk „ITCF")

Innovative Zell- und Gentherapie für Morbus Gaucher Typ 2

Projektleitung: Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Förderung: BMBF (Netzwerk „InTherGD")

STRP: Therapeutic in vivo DNA repair by site-specific double-strand breaks

Projektleitung: Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Förderung: 6. EU-Forschungsrahmenprogramm (Akronym „ZNIP")

Optimierung und Evaluierung diagnostischer Verfahren für pathologischen Veränderungen des hämatopoetischen Systems im Mausmodell

Projektleitung: Li, Zhixiong (PD Dr. med.), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.)

Regulation der c-kit Expression in der T-Zellentwicklung

Projektleitung: Meyer, Johann (Dr. rer. nat.)

Induzierbare Genexpression im hämatopoetischen System

Projektleitung: Schiedlmeier, Bernhard (Dr. rer. nat), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.)

Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) als Modelle für die Gentherapie von genetisch erworbenen Erkrankungen

Projektleitung: Schambach, Axel (Dr. med. PhD), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.)

Originalpublikationen

Arumugam PI, Higashimoto T, Urbinati F, Modlich U, Nestheide S, Xia P, Fox C, Corsinotti A, Baum C, Malik P. Genotoxic potential of lineage-specific lentivirus vectors carrying the beta-globin locus control region. Mol Ther 2009;17(11):1929-1937

Baum C, Förster R, Schmidt RE. Weiterentwicklung des Promotionsverfahrens in der Medizin. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2009;52(8):856-861

Broll S, Oumard A, Hahn K, Schambach A, Bode J. Minicircle Performance Depending on S/MAR-Nuclear Matrix Interactions. J Mol Biol 2010;395(5):950-965

Cathomen T, Schambach A. Zinc positive: tailored genome engineering meets reprogramming. Gene Ther 2010;17(1):1-3

Ermolayev V, Cathomen T, Merk J, Friedrich M, Hartig W, Harms GS, Klein MA, Flechsig E. Impaired axonal transport in motor neurons correlates with clinical prion disease. PLoS Pathog 2009;5(8):e1000558

Gellhaus K, Cornu TI, Heilbronn R, Cathomen T. The fate of rAAV vector genomes during DNA double strand break induced gene targeting in human cells. Hum Gene Ther 2009;DOI: 10.1089/hum.2009.167

Haase A, Olmer R, Schwanke K, Wunderlich S, Merkert S, Hess C, Zweigerdt R, Gruh I, Meyer J, Wagner S, Maier LS, Han DW, Glage S, Miller K, Fischer P, Scholer HR, Martin U. Generation of induced pluripotent stem cells from human cord blood. Cell Stem Cell 2009;5(4):434-441

Hermann FG, Martinius H, Egelhofer M, Giroglou T, Tonn T, Roth SD, Zahn R, Schult-Dietrich P, Alexandrov A, Dietrich U, Baum C, von Laer D. Protein scaffold and expression level determine antiviral activity of membrane-anchored antiviral peptides. Hum Gene Ther 2009;20(4):325-336

Iqbal K, Barg-Kues B, Broll S, Bode J, Niemann H, Kues W. Cytoplasmic injection of circular plasmids allows targeted expression in mammalian embryos. BioTechniques 2009;47(5):959-968

Kim JB, Greber B, Arauzo-Bravo MJ, Meyer J, Park KI, Zaehres H, Schöler HR. Direct reprogramming of human neural stem cells by OCT4. Nature 2009;461(7264):649-643

Kim JB, Sebastiano V, Wu G, Arauzo-Bravo MJ, Sasse P, Gentile L, Ko K, Ruau D, Ehrich M, van den Boom D, Meyer J,

Hubner K, Bernemann C, Ortmeier C, Zenke M, Fleischmann BK, Zaehres H, Scholer HR. Oct4-induced pluripotency in adult neural stem cells. Cell 2009;136(3):411-419

Kustikova OS, Schiedlmeier B, Brugman MH, Stahlhut M, Bartels S, Li Z, Baum C. Cell-intrinsic and Vector-related Properties Cooperate to Determine the Incidence and Consequences of Insertional Mutagenesis. Mol Ther 2009;17(9):1537-1547

Lehmann R, Meyer J, Schuemann M, Krause E, Freund C. A novel S3S-TAP-tag for the isolation of T-cell interaction partners of adhesion and degranulation promoting adaptor protein. Proteomics 2009;9(23):5288-5295

Loew R, Meyer Y, Kuehlcke K, Gama-Norton L, Wirth D, Hauser H, Stein S, Grez M, Thornhill S, Thrasher A, Baum C, Schambach A. A new PG13-based packaging cell line for stable production of clinical-grade self-inactivating gamma-retroviral vectors using targeted integration. Gene Ther 2010;17(2):272-280

Maetzig T, Galla M, Brugman MH, Loew R, Baum C, Schambach A. Mechanisms controlling titer and expression of bidirectional lentiviral and gammaretroviral vectors. Gene Ther 2010;17(3):400-411

Maruggi G, Porcellini S, Facchini G, Perna SK, Cattoglio C, Sartori D, Ambrosi A, Schambach A, Baum C, Bonini C, Bovolenta C, Mavilio F, Recchia A. Transcriptional enhancers induce insertional gene deregulation independently from the vector type and design. Mol Ther 2009;17(5):851-856

Metcalf JA, Ma X, Linders B, Wu S, Schambach A, Ohlemiller KK, Kovacs A, Bigg M, He L, Tollefsen DM, Ponder KP. A Self-inactivating gamma-Retroviral Vector Reduces Manifestations of Mucopolysaccharidosis I in Mice. Mol Ther 2010;18(2):334-342

Milsom MD, Schiedlmeier B, Bailey J, Kim MO, Li D, Jansen M, Ali AM, Kirby M, Baum C, Fairbairn LJ, Williams DA. Ectopic HOXB4 overcomes the inhibitory effect of tumor necrosis factor-{alpha} on Fanconi anemia hematopoietic stem and progenitor cells. Blood 2009;113(21):5111-5120

Modlich U, Baum C. Preventing and exploiting the oncogenic potential of integrating gene vectors. J Clin Invest 2009;119(4):755-758

Modlich U, Navarro S, Zychlinski D, Maetzig T, Knoess S, Brugman MH, Schambach A, Charrier S, Galy A, Thrasher AJ, Bueren J, Baum C. Insertional transformation of hematopoietic cells by self-inactivating lentiviral and gammaretroviral vectors. Mol Ther 2009;17(11):1919-1928

Moreno-Carranza B, Gentsch M, Stein S, Schambach A, Santilli G, Rudolf E, Ryser MF, Haria S, Thrasher AJ, Baum C, Brenner S, Grez M. Transgene optimization significantly improves SIN vector titers, gp91phox expression and reconstitution of superoxide production in X-CGD cells. Gene Ther 2009;16(1):111-118

Pauwels K, Gijsbers R, Toelen J, Schambach A, Willard-Gallo K, Verheust C, Debyser Z, Herman P. State-of-the-art lentiviral vectors for research use: risk assessment and biosafety recommendations. Curr Gene Ther 2009;9(6):459-474

Qiao J, Oumard A, Wegloehner W, Bode J. Novel tag-and-exchange (RMCE) strategies generate master cell clones with predictable and stable transgene expression properties. J Mol Biol 2009;390(4):579-594

Skokowa J, Lan D, Thakur BK, Wang F, Gupta K, Cario G, Brechlin AM, Schambach A, Hinrichsen L, Meyer G, Gaestel M, Stanulla M, Tong Q, Welte K. NAMPT is essential for the G-CSF-induced myeloid differentiation via a NAD(+)-sirtuin-1-dependent pathway. Nat Med 2009;15(2):151-158

Voelkel C, Lührmann A, Baum C, von der Leyen HE. Retrovirus mediated hematopoietic gene therapy: a European regulatory perspective with special focus on the situation in Germany. CTT 2009;1(4):DOI: 10.3205/ctt-2009-en-000044.01

Wicke DC, Meyer J, Buesche G, Heckl D, Kreipe H, Li Z, Welte KH, Ballmaier M, Baum C, Modlich U. Gene Therapy of Mpl Deficiency: Challenging Balance Between Leukemia and Pancytopenia. Mol Ther 2010;18(2):343-352

Zychlinski D, Erkelenz S, Melhorn V, Baum C, Schaal H, Bohne J. Limited complementarity between U1 snRNA and a retroviral 5' splice site permits its attenuation via RNA secondary structure. Nucleic Acids Res 2009;37(22):7429-7440

Buchbeiträge, Monografien

Baum C. Preface. Gene transfer into hematopoietic cells: from basic science to clinical application.United States:, 2009. S.v-xi

Kustikova OS, Modlich U, Fehse B. Retroviral insertion site analysis in dominant haematopoietic clones.United States:, 2009. S.373-390

Laer D, Baum C, Protzer U. Antiviral Gene Therapy. In: Kräusslich HG, Bartenschlager R. [Hrsg.]: Antiviral Stratgies. Berlin: Springer, 2009. S.265-297 (Handbook of experimental pharmacology; 189)

Li Z, Modlich U, Anjali M. Leukemia diagnosis in murine bone marrow transplantation models.United States:, 2009. S.311-329

Modlich U, Schambach A, Li Z, Schiedlmeier B. Murine hematopoietic stem cell transduction using retroviral vectors. United States:, 2009. S.23-31

Schambach A, Swaney WP, van der Loo JC. Design and production of retro- and lentiviral vectors for gene expression in hematopoietic cells.United States:, 2009. S.191-205

Herausgeberschaften

Baum C. [Hrsg.]: Genetic modification of hematopoietic stem cells: methods and protocols. New York, NY: Humana Press, 2009. 494 S. (Methods in molecular biology; 506)

Abstracts

2009 wurden 61 Abstracts publiziert.

Promotionen

Zychlinski, Daniela: Promoter and 5' splice site interactions in retroviruses and retroviral vectors

Mätzig, Tobias (Dr. rer. nat): Transient and permanent modification of hematopoietic cells using retrovirus-based vectors

Master

Sürth, Julia (Biochemie): An ASLV-based vector system

Stipendien

Mätzig, Tobias (PhD Student): Stipendium der Studienstiftung des deutschen Volkes

Völkel, Christine; Rothe; Michael; Kühle, Johannes; Ehrnström, Birgitta; Sadiyah, Firas; Dreyer Anne-Kathrin: Stipendien des Excellenzclusters REBIRTH in PhD Programm Regenerative Sciences

Godinho, Tamaryin; Heckl, Dirk; Schwarzer, Adrian: Stipendien des HBRS-Programms Molecular Medicine

Wissenschaftspreise

Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Modlich, Ute (Dr. med. vet. PhD); Knöß, Sabine: Ursula M. Händel Tierschutzpreis der DFG

Warlich, Eva: Posterpreis der ESGCT

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Baum, Christopher (Prof. Dr. med.): Reviewer bei Fachjournalen Am J Hum Genetics, Blood, BMC Biotechnol, Exp Hematol, Genes Chr Cancer, Gene Ther, Hum Gene Ther, Int J Cancer, J Clin Invest, J Mol Biol, Mol Ther, Nature, Nat Protocols, Nat Biotechnol, Virology, Stem Cells; im Editorial board von Molecular Therapy, Gene Therapy, Human Gene Therapy; als Gutachter von Abstracts für Deutsche Gesellschaft für Gentherapie, Europäische Gesellschaft für Zell- und Gentherapie, Amerikanische Gesellschaft für Gentherapie, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, International Society of Cell Therapy; als Gutachter bei Forschungsanträgen für CGD trust, DFG, ERC, FWO Belgien, FWF Österreich, Genopat France, NHLBI USA, NC3R UK, Swiss National Research Foundation, Welcome Trust,; German-Israeli Foundation; als Gutachter für akademische Karrierefragen für Cincinnati Children's Hospital, DKFZ, Universität Leipzig, University of Toronto; Supervisor, Co-Supervisor und Prüfer sowie in den Auswahlkommissionen von Studenten der PhD Programme der MHH und der Universität Braunschweig

Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat): Supervisor, Co-Supervisor und Prüfer sowie in den Auswahlkommissionen von Studenten der PhD Programme der MHH und der Universität Braunschweig

Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.): Gutachter bei Fachjournalen Molecular Therapy, Gene Therapy, Journal of Molecular Medicine, Nature Methods, Nature Protocols und Nucleic Acids Research; als Gutachter bei Forschungsanträgen für Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Institut National du Cancer (Frankreich), Telethon Italy, Karlsruher Institut für Technologie, Forschungskommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Rosa-Luxemburg-Stiftung Berlin, und Hans-Böckler-Stiftung Düsseldorf; als Gutachter bei Abstracts für Deutsche Gesellschaft für Gentherapie, Gesellschaft für Virologie, Europäische Gesellschaft für Gen- und Zelltherapie und Amerikanische Gesellschaft für Gentherapie; im Editorial Board der Fachjournale Molecular Therapy und Human Gene Therapy;

Cathomen, Toni (Prof. Dr. rer. nat.): Supervisor, Co-Supervisor und Prüfer sowie in den Auswahlkommissionen von Studenten der PhD Programme der MHH und der Universität Braunschweig

Li, Zhixiong (PD Dr. med): Editorial Board von Annals of Hematology, Gutachter bei den Forschungsanträgen für DAAD; Supervisor, Co-Supervisor und Prüfer sowie in den Auswahlkommissionen von Studenten der PhD Programme der MHH und der Universität Braunschweig

Meyer, Johann: Supervisor, Co-Supervisor und Prüfer sowie in den Auswahlkommissionen von Studenten der PhD Programme der MHH und der Universität Braunschweig

Modlich, Ute (Dr. med. vet. PhD): Supervisor, Co-Supervisor und Prüfer sowie in den Auswahlkommissionen von Studenten der PhD Programme der MHH und der Universität Braunschweig

Schambach, Axel (Dr. med. PhD): als Gutachter bei Biotechniques, Blood, BMC Biotechnology, Exp Hematol, Gene, Gene Ther, Hum Gene Ther, J Gene Med, J Gen Virol; als Gutachter in der Auswahlkommission der Studienstiftung des deutschen Volkes; Supervisor, Co-Supervisor und Prüfer sowie in den Auswahlkommissionen von Studenten der PhD Programme der MHH und der Universität Braunschweig

Schiedlmeier, Bernhard (Dr. rer. nat): Reviewer für Fachjournale Stem Cells Dev, Cellular Therapy and Transplantation, als Gutachter für Abstracts der European Hematology Association und der Deutschen Gesellschaft für Stammzellforschung, Gutachter für Forschungsanträge des IFB-Tx (MHH), Mitglied des Management Comittee der COST Action BM0805 („HOX & TALE Proteins in Development and Disease"); Supervisor, Co-Supervisor und Prüfer sowie in den Auswahlkommissionen von Studenten der PhD Programme der MHH und der Universität Braunschweig

Patente

Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Schambach, Axel (Dr. med. PhD); Sürth, Julia:DE 10 2009 021 592.1 ASLV-Vektorsystem

Klinik für Kardiologie und Angiologie

■ **Direktor: Prof. Dr. Helmut Drexler** (bis 13.09.2009 †)

■ **Kommissarische Leitung: Prof. Dr. Bernhard Schieffer** (ab 14.09.2009)
Tel.: 0511 / 532-3841 • E-Mail: Schieffer.Bernhard@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/kardiologie.html

Forschungsprofil

Das Jahr 2009 wurde überschattet durch den unerwarteten, viel zu frühen Tod unseres Klinikdirektors, Professor Dr. med. Helmut Drexler am 13. September. Prof. Drexler hat viele der hier beschriebenen Forschungsprojekte mitinitiiert. Alle Projekte hat er als wissenschaftlicher Mentor begleitet und gefördert. Im Sinne von Helmut Drexler werden wir die translationale kardiovaskuläre Forschung in unserer Klinik weiter vorantreiben mit dem Ziel neue und bessere diagnostische und therapeutische Verfahren für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen zu entwickeln. Die Forschungsschwerpunkte unserer Klinik liegen dabei in fünf Bereichen:

I.1 Mechanismen der kardialen und vaskulären Regeneration
Diese Thematik wird im Rahmen einer DFG-geförderten klinischen Forschergruppe (KFO 136), eines internationalen Netzwerks der Fondation Leducq sowie des Excellenzclusters REBIRTH verfolgt. Wir untersuchen die Funktion und Interaktion gewebsresidenter und rekrutierter Zellpopulationen, einschließlich adulter Stamm- und Progenitorzellen, bei Entzündungs- und Heilungsprozessen im kardiovaskulären System. Wir führen derzeit u.a. eine DFG-geförderte Multicenterstudie zur Knochenmarkzelltherapie bei Patienten mit Herzinfarkt durch (BOOST2), und beschäftigen uns mit den Mechanismen, mittels derer eine Zelltherapie die Infarktheilung positiv beeinflussen kann.

I.2 Pathophysiologische Mechanismen der chronischen Herzmuskelschwäche
In transgenen Mausmodellen analysieren wir Signaltransduktionswege, die die Anpassungsprozesse des Herzen an physiologische (z.B. Schwangerschaft) und pathologische Belastungen (z.B. Herzinfarkt, Aortenstenose) steuern. Unlängst konnten wir einen neuen Therapieansatz für Patienten mit schwangerschaftsbedingter Herzmuskelschwäche entwickeln. Diese neue Therapie untersuchen wir jetzt im Rahmen einer BMBF-geförderten Multicenterstudie (Beginn 2010).

I.3 Bedeutung der Entzündung für die Entstehung der Arteriosklerose
Die Arteriosklerose ist eine entzündliche Erkrankung der Blutgefäße und führt zu Herzinfarkt und Schlaganfall. Unsere Klinik erforscht die Bedeutung von Entzündungsmediatoren bei der Entstehung der Arteriosklerose. So konnten wir zeigen, dass die gp130-abhängige Akut-Phase-Entzündungsreaktion die Manifestation der Arteriosklerose beim Menschen beeinflusst. In weiteren Projekten untersuchen wir den Einfluss oxidativ modifizierter Lipoproteine auf die Funktion von Entzündungszellen und die Möglichkeit den Entzündungsmediator IL-6 pharmakologisch zu hemmen.

I.4 Identifizierung neuer Biomarker bei Herzinfarkt und Herzmuskelschwäche
Siehe unter II. (Forschungsprojekt).

I.5 Implantierbarer Defibrillator mit Herzinsuffizienzfrühwarnsystem
Patienten mit chronischer Herzmuskelschwäche müssen häufig aufgrund von Wasseransammlungen in der Lunge und den Beinen ins Krankenhaus eingeliefert werden (sog. Dekompensation). Durch tägliches Wiegen kann eine Dekompensation nur wenig zuverlässig vorhergesagt werden. Eine neues in den implantierbaren Defibrillator integriertes System, das den Lungenwiderstand messen kann, ist möglicherweise in der Lage, eine Dekompensation genauer vorherzusagen.

Dies untersuchen wir derzeit in einer von unserer Klinik initiierten, Industrie-geförderten Multicenterstudie (OPTILINK HF - der bislang größten Defibrillatorstudie, die in Deutschland jemals durchgeführt wurde).

Forschungsprojekte

GDF-15 - vom Stress-induzierten Zytokin zum kardiovaskulären Biomarker

In Deutschland kommen jedes Jahr etwa 1 Mio. Patienten mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom (ACS) zur stationären Aufnahme. Eine schnelle Diagnose und eine effektive Einschätzung des Risikos beim individuellen Patienten sind entscheidend für die Einleitung adäquater therapeutischer Maßnahmen. Wir haben Growth-Differentiation Factor-15 (GDF-15) als einen neuen Biomarker für Herz-Kreislauferkrankungen entdeckt, der das Potential hat die Risikostratifizierung beim ACS zu verbessern – eine Voraussetzung dafür, dass die Therapie „persönlicher" und damit oft auch effektiver werden kann.

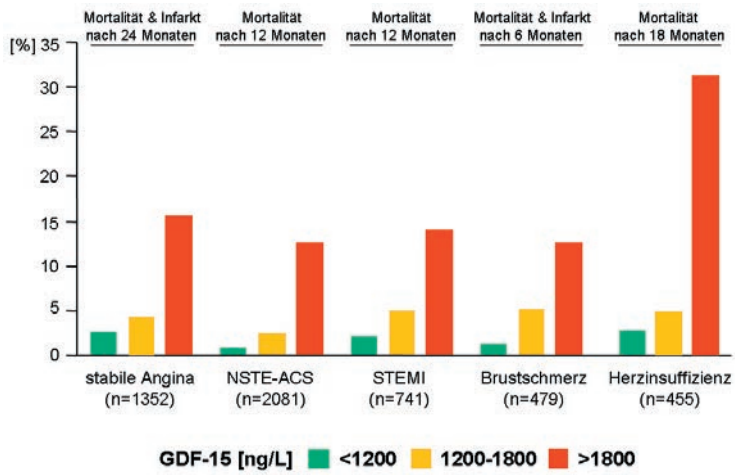


Abb. 1: Klinische Ereignisse in Abhängigkeit vom GDF-15 Spiegel bei Patienten mit stabiler Angina pectoris, akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebungen im EKG (NSTE-ACS), ST-Hebungsinfarkt (STEMI), Brustschmerz und Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom und chronischer Herzinsuffizienz.

GDF-15: ein Stress-induziertes Zytokin

Wir haben in Herzmuskelzellen mit Microarray-Analysen nach stress-induzierten Genen gefahndet, und wurden dabei auf GDF-15 aufmerksam. Es handelt sich um ein Zytokin aus der TGF-beta Familie, welches der gesunde Organismus in nur geringen Mengen produziert. Die Funktion von GDF-15 in vivo und die Rolle von GDF-15 im kardiovaskulären System waren zu diesem Zeitpunkt nicht bekannt. Wir konnten nachweisen, dass GDF-15 in Herzmuskelzellen durch unterschiedliche Stressoren, wie oxidativen Stress oder Ischämie, und im Herzen nach Myokardinfarkt massiv induziert wird. In weiteren Versuchen haben wir beobachtet, dass GDF-15 in einem Zellkulturmodell des Myokardinfarkts anti-apoptotische Effekte induziert. Unsere Untersuchungen an GDF-15 defizienten Mäusen zeigen, dass GDF-15 das Herz bei einem Infarkt schützt. GDF-15 wird auch von anderen Zelltypen unter Stress produziert. Beispielsweise bilden entzündlich aktivierte Makrophagen, Endothelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen GDF-15. GDF-15 lässt sich auch in arteriosklerotischen Plaques in der Gefäßwand nachweisen.

Entwicklung eines GDF-15 Forschungsassays

Ischämie, Entzündung und oxidativer Stress spielen bei kardiovaskulären Erkrankungen eine zentrale Rolle. Da es sich bei GDF-15 um ein sezerniertes Protein handelt, haben wir postuliert, dass die GDF-15 Spiegel im Blut von Patienten mit

kardiovaskulären Erkrankungen erhöht sind und Einblicke in diese pathophysiologischen Prozesse ermöglichen. Um die GDF-15 Spiegel im Blut (Serum) von Patienten messen zu können, haben wir ein immunradiometrisches Assay etabliert und validiert. Mit diesem Forschungsassay konnten wir erstmals bei Patienten mit unterschiedlichen kardiovaskulären Erkrankungen erhöhte GDF-15 Spiegel im Serum nachweisen. Die Konzentration korreliert dabei mit der Schwere der Erkrankung, wie etwa dem Grad der kardialen Funktionseinschränkung oder dem Ausmaß der Arteriosklerose im Bereich der Herzkranzgefäße und Halsschlagadern. Damit war gezeigt, dass der GDF-15 Spiegel pathologische Veränderungen im Herzen und im Gefäßsystem reflektiert.

GDF-15 bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen

Von potentiell hoher medizinischer Relevanz ist, dass GDF-15 sehr effektiv zur Risikostratifizierung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt werden kann; dies konnten wir zuerst beim ACS nachweisen. Zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme hat etwa ein Drittel der Patienten mit ACS einen GDF-15 Spiegel im Normbereich (unter 1200 ng/L), ein Drittel hat leicht erhöhte (zwischen 1200 und 1800 ng/L) und ein weiteres Drittel hat deutlich erhöhte Werte (über 1800 ng/L). Die Höhe der GDF-15 Spiegel ist dabei eng mit der Prognose der Patienten assoziiert. Beispielsweise lag die 1-Jahressterblichkeit im GUSTO 4 Kollektiv von ACS Patienten in den drei Patientengruppen bei ca. 1%, 5% und 14%. Mittlerweile konnten wir die prognostische Bedeutung von GDF-15 auch für die stabile Angina pectoris, für Patienten mit akutem Brustschmerz und für Patienten mit ST-Hebungsinfarkt oder chronischer Herzinsuffizienz nachweisen (Abbildung). Bemerkenswert ist, dass die prognostische Aussagekraft von GDF-15 unabhängig ist von klinischen Risikomarkern, wie etwa dem Alter des Patienten und dem EKG, oder auch dem etablierten Biomarker NT-proBNP. GDF-15 ermöglicht also eine Risikostratifizierung zusätzlich zu den derzeit verwendeten Risikomarkern.

GDF-15 zur Therapieentscheidung?

Beim ACS kommen grundsätzlich zwei unterschiedliche Therapiekonzepte in Frage und der behandelnde Arzt muss für den individuellen Patienten eines der beiden Therapieverfahren festlegen: eine invasive Strategie, bei der grundsätzlich eine Herzkatheteruntersuchung angestrebt wird bzw. eine konservative Strategie, bei der die Katheteruntersuchung nur bei Komplikationen durchgeführt wird. In der FRISC 2 Studie konnten wir zeigen, dass ACS Patienten mit pathologischen GDF 15 Werten von einer invasiven Strategie besonders profitierten. Bei diesen Patienten wurde das Sterbe- und Herzinfarktrisiko durch ein invasives Vorgehen signifikant abgesenkt. GDF-15 kann den behandelnden Arzt also möglicherweise bei seiner Therapieentscheidung unterstützen.

Ausblick

Die Anwendung von GDF-15 als kardiovaskulären Biomarker haben wir international zum Patent angemeldet. In Zusammenarbeit mit der Firma Roche Diagnostics entwickeln wir derzeit einen Test zur Marktreife, der es ermöglicht, GDF-15 in der klinischen Routine innerhalb von 20 min zu bestimmen (Elecsys®-GDF-15). Hierzu hat Roche Diagnostics mit der MHH einen Lizenzvertrag unterzeichnet und sich von uns die weltweiten Patentrechte gesichert. Die prognostische Wertigkeit von GDF-15 wird derzeit an über 18.000 Patienten mit ACS aus der kürzlich abgeschlossenen PLATO Studie validiert. Hierbei kommt erstmalig der Elecsys®-GDF-15 Test zum Einsatz. Bemerkenswert ist, dass GDF-15 bereits Erwähnung in den ACS Leitlinien der American Heart Association gefunden hat. Besonders spannend ist die Frage, ob das Risiko von Patienten mit erhöhten GDF-15 Spiegeln mit bestimmten Medikamenten abgesenkt werden kann. Hierfür ist ein noch besseres Verständnis der Pathophysiologie von GDF-15 erforderlich, dieses ist ein Ziel aktueller Forschungsprojekte.

Weitere Auskünfte und Sonderdrucke erhalten Sie von Prof. Dr. med. Kai C. Wollert (wollert.kai@mh-hannover.de) und Dr. med. Tibor Kempf (kempf.tibor@mh-hannover.de).

Projektleitung: Prof. Dr. med. Kai C. Wollert, Dr. med. Tibor Kempf; Förderung: BMBF (BioChancePlus), SFB 566 Teilprojekt B14

Weitere Forschungsprojekte

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

Funktionelle Rolle von Caveolin-1/Caeveolae, TRAF-6 und dem p38-MAPK/MK2-Signalweg für Il-1β-induzierte proangiogenetische Signalwege in Endothelzellen

Projektleitung: Bavendiek, Udo (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 Apixaban bei Patienten mit Vorhofflimmern. ARISTOTELES-Studie

Projektleitung: Fischer, Dieter (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. ATLAS-TIMI-51-Studie

Projektleitung: Fischer, Dieter (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Untersuchung verschiedener Clopidogrel-Aufsättigungsdosen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. CURRENT-Studie

Projektleitung: Fischer, Dieter (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Verlaufsbeobachtung nach Therapie mit Bivalirudin bei interventioneller Therapie des Akuten Koronarsyndroms. EUROVISION-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 Sicherheit und Wirksamkeit des Drug-eluting-Ballons (Sequent Please) im Vergleich zur Behandlung mit einem Drug-eluting-Stent (Cypher) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. PEPCAD-III-Studie

Projektleitung: Fischer, Dieter (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit des Drug-eluting-Ballons (Sequent Please) im Vergleich zur Behandlung mit einem Drug-eluting-Stent (Cypher) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Intravaskuläre Ultraschallanalyse bei Patienten der PEPCAD-III-Studie (Substudie)

Projektleitung: Fischer, Dieter (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ticagrelor bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. PLATO-Studie

Projektleitung: Fischer, Dieter (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Untersuchung Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Drug-eluting Stents in klinischer Routine. PROTECT-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

Einsatz von Drug-eluting Stents bei Frauen. SPIRIT-Women-Studie

Projektleitung: Fischer, Dieter (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Langzeitbeobachtung von Patienten nach interventionellem Verschluss eines persistierenden Foramen ovale nach paradoxer Embolie

Projektleitung: Fischer, Dieter (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Langzeitbeobachtung von Patienten mit persistierendem Foramen ovale nach paradoxer Embolie. Vergleich verschiedener Therapien

Projektleitung: Fischer, Dieter (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: BMBF, Innovative Therapieverfahren auf molekularer und zellulärer Basis, Förderkennzeichen: 01 GU 0711

Neue Mechanismen der Gefäßregeneration: Zentrale Rolle der NAD(P)H-Oxidase zwischen Toll-like Rezeptoren und Angiogenesefaktoren

Projektleitung: Grote, Karsten (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG, KFO 136, Gr 2717/3-1

Bedeutung des Kapillarendothels für die myokardiale Adaptation: Transkriptionelle Regulationsmechanismen und Identifizierung kardioprotektiver Faktoren

Projektleitung: Heineke, Jörg (Dr. med.); Kooperationspartner: Molkentin, Jeff (Prof. Dr.), Cincinnati Children's Hospital, USA; Potter, Steve (Prof. Dr.), Cincinnati Children's Hospital, USA; Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.), MHH; Förderung: DFG, KFO 136, He 3658/3-1

Die Bedeutung von GATA Faktoren für die myokardiale Regeneration

Projektleitung: Heineke, Jörg (Dr. med.); Förderung: DFG, Rebirth, Junior Research Group Cardiovascular Cell Therapy

Bedeutung von endothelialem GATA4 und GATA6 für die (ischämische) Angiogenese

Projektleitung: Heineke, Jörg (Dr. med.); Kooperationspartner: Molkentin, Jeff (Prof. Dr.), Cincinnati Children's Hospital, USA; Wollert, Kai C. (Prof. Dr.), Med. Hochschule Hannover; Förderung: Ernest-Solvay Stiftung

Untersuchungen zur Rolle des 16-kDa-Prolaktin in der myokardialen Pathophysiologie

Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG Hi 842/4-1

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. phil.); Förderung: DAAD, Fondation Leducq

Rolle von STAT3 für die kardiale Hypertrophie nach Druckbelastung oder neurohumoraler Stimulation mit Fokus auf der Funktion und Regulation des Sialoms in adaptativen, inflammatorischen und regenerativen Prozessen des Myokards

Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.), Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); 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. phil.); Förderung: DFG, KFO 136, Hi 842/5-1

Adaptive and Maladaptive Signaling in Cardiac Growth and Regeneration: Transcriptional circuits for cardiac adaptation

Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: Fondation Leducq

Rolle pro-angiogenetischer Faktoren für die myokardiale Regeneration nach Infarkt

Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: Fondation Leducq

Postpartum Kardiomyopathie: Internationales Register zur Erforschung von Ursachen und neue Therapieansätze

Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Sliwa, Karen (Prof. Dr.), Chris-Hani-Baragwanath Hospital, University of the Witwatersrand, Johannesburg, Südafrika; Förderung: Fondation Leducq, Joint Research Grant NRF/DFG, DFG Hi 842/6-1

Peripartum Kardiomyopathie (Multizentrische klinische Studie zur Wirksamkeit von Bromocriptin auf die linksventrikuläre Herzfunktion bei Frauen mit Schwangerschaftsherzschwäche)

Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: BMBF/DFG Joint Programme "Clinical Trials" Full Application No. 16

Continuous ST Segment Monitoring and Incidence of Clinical Events in ICD Patients – AnalyST Registry

Projektleitung: Klein, Gunnar (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Ambulante Nachsorge von Patienten mit Implantierbarem Cardioverter Defibrillator mittels Home Monitoring (ANVITE)

Projektleitung: Klein, Gunnar (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Current Accel / Analyst Accel New Technology Assessment

Projektleitung: Klein, Gunnar (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

DISCOVERY: Diagnostic Data Influence on Disease Management and Relation of Genetic Polymorphisms to Ventricular Tachy-Arrhythmia in ICD Patients

Projektleitung: Klein, Gunnar (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Diagnostic Outcome Trial in Heart Failure (DOT-HF)

Projektleitung: Klein, Gunnar (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

First Register: Focus on the Impact of Ventricular Pacing in Unselected ICD-CRTD Patients

Projektleitung: Klein, Gunnar (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Monitoring of Fluid Status in Heart Failure Patients by Intrathoracic Impedance Measurement (HomeCare II)

Projektleitung: Klein, Gunnar (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Influence of Home Monitoring on the Clinical Status of Heart Failure Patients with an Impaired Left Ventricular Function (IN-TIME)

Projektleitung: Klein, Gunnar (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

LION Homemonitoring Register

Projektleitung: Klein, Gunnar (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

OPTILINK-HF

Projektleitung: Klein, Gunnar (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE)

Projektleitung: Klein, Gunnar (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

SITUS Study: An Observational Study on the Sorin Group Bipolar Left Ventricular Leads BW28D

Projektleitung: Klein, Gunnar (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

SPIRIT-ICD: Survival of Patients with Primary Prophylactic ICD Indication Provided with Intensified Care after 1st Therapy

Projektleitung: Klein, Gunnar (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Cell-based therapy in patients with chronic heart failure using preconditioning stategies and new cell types

Projektleitung: Limbourg, Anne (Dr. med.); Förderung: IFB Tx, Projekt 54

Regulation von Regeneration und Inflammation durch Humanzellen

Projektleitung: Limbourg, Florian (Dr. med.); Kooperationspartner: Adams, Ralph H. (Prof. Dr.), Abteilung Gewebebiologie und Morphogenese, Max-Planck-Institute für molekulare Biomedizin, Münster; Förderung: DFG, Rebirth, Junior Research Group Regenerative Agents

Die Rolle der Notch-Signaltransduktion in der postnatalen Arteriogenese

Projektleitung: Limbourg, Florian (Dr. med.); Kooperationspartner: Wollert, Kai C (Prof. Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie; Förderung: DFG, KFO 136, Li 948/3-2

Kleintier MRT

Projektleitung: Meier, Martin (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: verschiedene Rebirth Gruppen; Förderung: DFG, Rebirth

Unterschiedliche Effekte von Makrophagen-Subsets auf vaskuläre Regenerationsprozesse: Die Rolle von Autotaxin in postnataler Arteriogenese

Projektleitung: Napp, L. Christian (Dr. med.); Förderung: HiLF MHH

ADRIA-Study: Vergleich der Effektivität von VDD und DDD-Zweikammerdefibrillatoren. Europäische randomisierte Multicenterstudie (Studienleitung: MHH)

Projektleitung: Niehaus, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Entwicklung und Evaluation eines transkutan wiederaufladbaren implantierbaren Cardioverter/ Defibrillators

Projektleitung: Niehaus, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Universität Hannover; Förderung: Industriemittel

Insight (R)XT

Projektleitung: Oswald, Hanno (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Einfluß einer intrakoronaren autologen Stammzelltherapie auf die diastolische linksventrikuläre Funktion bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt (BOOST II)

Projektleitung: Schaefer, Arnd (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Drexler, Helmut (Prof. Dr. med., †), Klinik für Kardiologie und Angiologie; Förderung: DFG, Dr 148/13-1

gp130-abhängige Akute Phase Reaktion: Innovative Therapieansätze zur Prävention atherosklerotischer Gefäßerkrankungen

Projektleitung: Schieffer, Bernhard (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 566/3, Teilprojekt B9

Einfluss von mechanischer Dehnung der Gefäßwand auf die Immunmodulation

Projektleitung: Schieffer, Bernhard (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Schi 386/7-3

Verstärkung endogener Reparaturmechanismen mittels selbstmontierender Heparan-bindender Nanofibern zur Regeneration von ischämischem Gewebe

Projektleitung: Tongers, Jörn (Dr. med.); Kooperationspartner: Losordo, Douglas W. (Prof. Dr.), Feinberg Cardiovascular Research Institute; Stupp, Samuel I. (Prof. Dr.), Institute for BioNanotechnology in Medicine, Northwestern University, Chicago; Förderung: HiLF

Einsatz von bioaktiven, selbst-montierenden Nanofibers in der vaskulären Regeneration ischämischer Gewebe

Projektleitung: Tongers, Jörn (Dr. med.); Kooperationspartner: Losordo, Douglas W. (Prof. Dr.), Feinberg Cardiovascular Research Institute; Stupp, Samuel I. (Prof. Dr.), Institute for BioNanotechnology in Medicine, Northwestern University, Chicago; Förderung: Ernest-Solvay Stiftung

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

GDF-15 als Biomarker bei kardiovaskulären Erkrankungen und Definition möglicher Indikationsgebiete

Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, BioChancePlus

Entwicklung eines GDF-15 Assays

Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Adaptive and Maladaptive Signaling in Cardiac Growth and Regeneration: Transcriptional circuits for cardiac adaptation

Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Fondation Leducq

BOOST II Klinische Studie

Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Drexler, Helmut (Prof. Dr. med., †), Klinik für Kardiologie und Angiologie; Förderung: DFG, Dr 148/13-1

Originalpublikationen

Anker SD, Colet JC, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock S, Poole-Wilson PA, Ponikowski P, FAIR-HF committees and investigators. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. Eur J Heart Fail 2009;11(11):1084-1091

Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P, FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med 2009;361(25):2436-2448

Bär A, Dorfman SE, Fischer P, Hilfiker-Kleiner D, Cebotari S, Tudorache I, Suprunov M, Haverich A, Hilfiker A. The pro-angiogenic factor CCN1 enhances the re-endothelialization of biological vascularized matrices in vitro. Cardiovasc Res 2010;85(4):806-813

Boethig D, Westhoff-Bleck M, Hecker H, Ono M, Goerler A, Sarikouch S, Breymann T. Bovine jugular veins in the pulmonary position in adults- 5 years' experience with 64 implantations. Thorac Cardiovasc Surg 2009;57(4):196-201

Gardiwal A, Reissmann LM, Kotlarz D, Oswald H, Korte T, Landmesser U, Klein G, Templin C. Arrhythmia susceptibility in mice after therapy with beta-catenin-transduced hematopoietic progenitor cells after myocardial ischemia/reperfusion. Cardiology 2009;114(3):199-207

Grothusen A, Divchev D, Luchtefeld M, Schieffer B. Angiotensin II type 1 receptor blockade: high hopes sent back to reality? Minerva Cardioangiol 2009;57(6):773-785

Gunkel S, Knöll R, Heineke J, Hilfiker-Kleiner D. MLP: a stress sensor goes nuclear. J Mol Cell Cardiol 2009;47(4):423-425

Haase A, Olmer R, Schwanke K, Wunderlich S, Merkert S, Hess C, Zweigerdt R, Gruh I, Meyer J, Wagner S, Maier LS, Han DW, Glage S, Miller K, Fischer P, Scholer HR, Martin U. Generation of induced pluripotent stem cells from human cord blood. Cell Stem Cell 2009;5(4):434-441

Heida NM, Leifheit-Nestler M, Schroeter MR, Müller JP, Cheng IF, Henkel S, Limbourg A, Limbourg FP, Alves F, Quigley JP, Ruggeri ZM, Hasenfuss G, Konstantinides S, Schäfer K. Leptin Enhances the Potency of Circulating Angiogenic Cells Via Src Kinase and Integrin {alpha}v{beta}5. Impli-

cations for Angiogenesis in Human Obesity. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010;30(2):200-206

Heineke J, Wollert KC, Osinska H, Sargent MA, York AJ, Robbins J, Molkentin JD. Calcineurin protects the heart in a murine model of dilated cardiomyopathy. J Mol Cell Cardiol 2009;DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.10.012

Jagielska J, Salguero G, Schieffer B, Bavendiek U. Digitoxin elicits anti-inflammatory and vasoprotective properties in endothelial cells: Therapeutic implications for the treatment of atherosclerosis? Atherosclerosis 2009;206(2):390-396

Kaczmarek DJ, Herzog C, Larmann J, Gillmann HJ, Hildebrand R, Schmitz M, Westermann A, Harendza T, Werdehausen R, Osthaus AW, Echtermeyer F, Hahnenkamp K, Wollert KC, Theilmeier G. Lidocaine protects from myocardial damage due to ischemia and reperfusion in mice by its antiapoptotic effects. Anesthesiology 2009;110(5):1041-1049

Kempf T, Sinning JM, Quint A, Bickel C, Sinning C, Wild PS, Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ, Munzel T, Drexler H, Blankenberg S, Wollert KC. Growth-differentiation factor-15 for risk stratification in patients with stable and unstable coronary heart disease: results from the AtheroGene study. Circ Cardiovasc Genet 2009;2(3):286-292

Klein G, Lüsebrink U, Konig T, Drexler H. Unerwarteter EKG-Befund nach Zweikammer-Defibrillator-Implantation. Verdacht auf Fehlposition der Defibrillatorelektroden. Dtsch Med Wochenschr 2009;134(15):749-750

Koenig T, Gardiwal A, Oswald H, Klein G. A prospective experience with the lead integrity alert: new certainties and new uncertainties. Europace 2009;11(11):1549-1551

Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, Riegger GA, Malbecq W, Smith RD, Guptha S, Poole-Wilson PA, HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. Lancet 2009;374(9704):1840-1848

Kuniss M, Vogtmann T, Ventura R, Willems S, Vogt J, Gronefeld G, Hohnloser S, Zrenner B, Erdogan A, Klein G, Lemke B, Neuzner J, Neumann T, Hamm CW, Pitschner HF. Prospective randomized comparison of durability of bidirectional conduction block in the cavotricuspid isthmus in patients after ablation of common atrial flutter using cryothermy and radiofrequency energy: the CRYOTIP study. Heart Rhythm 2009;6(12):1699-1705

Kuntner C, Bankstahl JP, Bankstahl M, Stanek J, Wanek T, Stundner G, Karch R, Brauner R, Meier M, Ding X, Muller M, Loscher W, Langer O. Dose-response assessment of tariquidar and elacridar and regional quantification of P-glycoprotein inhibition at the rat blood-brain barrier using (R)-[(11)C]verapamil PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009;

Limbourg A, Korff T, Napp LC, Schaper W, Drexler H, Limbourg FP. Evaluation of postnatal arteriogenesis and angiogenesis in a mouse model of hind-limb ischemia. Nat Protoc 2009;4(12):1737-1746

Lind L, Wallentin L, Kempf T, Tapken H, Quint A, Lindahl B, Olofsson S, Venge P, Larsson A, Hulthe J, Elmgren A, Wollert KC. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. Eur Heart J 2009;30(19):2346-2353

Lüscher TF, Pieper M, Tendera M, Vrolix M, Rutsch W, van den Branden F, Gil R, Bischoff KO, Haude M, Fischer D, Meinertz T, Münzel T. A randomized placebo-controlled study on the effect of nifedipine on coronary endothelial function and plaque formation in patients with coronary artery disease: the ENCORE II study. Eur Heart J 2009;30(13):1590-1597

Mehrhof F, Löffler M, Gelbrich G, Ozcelik C, Posch M, Hense HW, Keil U, Scheffold T, Schunkert H, Angermann C, Ertl G, Jahns R, Pieske B, Wachter R, Edelmann F, Wollert KC, Maisch B, Pankuweit S, Erbel R, Neumann T, Herzog W, Katus H, Müller-Tasch T, Zugck C, Düngen HD, Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Störk S, Siebert U, Wasem J, Neumann A, Göhler A, Anker SD, Köhler F, Möckel M, Osterziel KJ, Dietz R, Rauchhaus M, on Behalf of the Competence Network Heart Failure. A network against failing hearts-Introducing the German „Competence Network Heart Failure". Int J Cardiol 2009;DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.06.061

Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Pirr J, Rager U, Lippolt P, Hahn A, Fichtner S, Schaefer A, Arseniev L, Ganser A, Drexler H. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: 5-year follow-up from the randomized-controlled BOOST trial. Eur Heart J 2009;30(24):2978-2984

Montalescot G, Drexler H, Gallo R, Pearson T, Thoenes M, Bhatt DL. Effect of irbesartan and enalapril in non-ST elevation acute coronary syndrome: results of the randomized, double-blind ARCHIPELAGO study. Eur Heart J 2009;30(22):2733-2741

Ono M, Goerler H, Boethig D, Bertram H, Westhoff-Bleck M, Haverich A, Breymann T. Improved results after repair of complete atrioventricular septal defect. J Card Surg 2009;24(6):732-737

Ono M, Goerler H, Boethig D, Westhoff-Bleck M, Breymann T. Combined aortic root and right ventricular outflow tract replacement with mechanical conduits in adult patients after repeated surgery for congenital heart disease. Thorac Cardiovasc Surg 2009;57(7):395-398

Ono M, Goerler H, Boethig D, Westhoff-Bleck M, Breymann T. Current surgical management of ascending aortic aneurysm in children and young adults. Ann Thorac Surg 2009;88(5):1527-1533

Oswald H, Gardiwal A, Lüsebrink U, Klein G. Left atrial substrate ablation in addition to pulmonary vein isolation in paroxysmal atrial fibrillation using a large 28-mm cryoballoon. Pacing Clin Electrophysiol 2009;32(2):273-274

Oswald H, Husemann B, Gardiwal A, Lissel C, Pichlmaier MA, Luesebrink U, Koenig T, Klein G. Morphology Of Current Of Injury Does Not Predict Long Term Active Fixation ICD Lead Performance. Indian Pacing Electrophysiol J 2009;9(2):81-90

Oswald H, Klein G, Struber M, Gardiwal A. Implantable defibrillator with left ventricular assist device compatibility. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2009;8(5):579-580

Renault MA, Roncalli J, Tongers J, Misener S, Thorne T, Jujo K, Ito A, Clarke T, Fung C, Millay M, Kamide C, Scarpelli A, Klyachko E, Losordo DW. The Hedgehog transcription factor Gli3 modulates angiogenesis. Circ Res 2009;105(8):818-826

Reppe K, Tschernig T, Luhrmann A, van Laak V, Grote K, Zemlin MV, Gutbier B, Muller HC, Kursar M, Schutte H, Rosseau S, Pabst R, Suttorp N, Witzenrath M. Immunostimulation with macrophage-activating lipopeptide-2 increased survival in murine pneumonia. Am J Respir Cell Mol Biol 2009;40(4):474-481

Robach P, Recalcati S, Girelli D, Gelfi C, Aachmann-Andersen NJ, Thomsen JJ, Norgaard AM, Alberghini A, Campostrini N, Castagna A, Vigano A, Santambrogio P, Kempf T, Wollert KC, Moutereau S, Lundby C, Cairo G. Alterations of systemic and muscle iron metabolism in human subjects treated with low-dose recombinant erythropoietin. Blood 2009;113(26):6707-6715

Salguero G, Schuett H, Jagielska J, Schley R, Tallone E, Luchtefeld M, Drexler H, Müller W, Grote K, Schieffer B. Hepatocyte gp130 deficiency reduces vascular remodeling after carotid artery ligation. Hypertension 2009;54(5):1035-1042

Schaefer A, Zwadlo C, Fuchs M, Meyer GP, Lippolt P, Wollert KC, Drexler H. Long-term effects of intracoronary bone marrow cell transfer on diastolic function in patients after acute myocardial infarction: 5-year results from the randomized-controlled BOOST trial--an echocardiographic study. Eur J Echocardiogr 2010;11(2):165-171

Schaefer A. Sekundär-funktionelle Mitralinsuffizienz bei Herzinsuffizienz: Tabletten oder Messer? Herz 2009;34(2):118-123

Sliwa K, Forster O, Tibazarwa K, Libhaber E, Becker A, Yip A, Hilfiker-Kleiner D. Long-term outcome of Peripartum cardiomyopathy in a population with high seropositivity for Human Immunodeficiency Virus. Int J Cardiol 2009;DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.08.022

Sugulle M, Dechend R, Herse F, Weedon-Fekjaer MS, Johnsen GM, Brosnihan KB, Anton L, Luft FC, Wollert KC, Kempf T, Staff AC. Circulating and placental growth-differentiation factor 15 in preeclampsia and in pregnancy complicated by diabetes mellitus. Hypertension 2009;54(1):106-112

Templin C, Grote K, Schledzewski K, Ghadri JR, Schnabel S, Napp LC, Schieffer B, Kurzen H, Goerdt S, Landmesser U, Koenen W, Faulhaber J. Ex vivo expanded haematopoietic progenitor cells improve dermal wound healing by paracrine mechanisms. Exp Dermatol 2009;18(5):445-453

Tongers J, Widera C, Kempf T, Drexler H, Westhoff-Bleck M. Two vascular arteriovenous malformations with left-to-right shunting and right-heart failure in a single patient. Int J Cardiol 2009;DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.03.115

Troidl K, Rüding I, Cai WJ, Mücke Y, Grossekettler L, Pio-

trowska I, Apfelbeck H, Schierling W, Volger OL, Horrevoets AJ, Grote K, Schmitz-Rixen T, Schaper W, Troidl C. Actin-Binding Rho Activating Protein (Abra) Is Essential for Fluid Shear Stress-Induced Arteriogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009;29(12):2093-2101

Tutarel O, Barg-Hock H, Pischke S, Bahr MJ, Kreipe HH, Greten TF, Manns MP, Strassburg CP. Mycosis fungoides with involvement of the larynx after liver transplantation in an adult. Am J Gastroenterol 2010;105(1):238-240

Tutarel O, Schaefer A, Fuchs M. Four decades with a Starr-Edwards ball valve in the aortic position. J Heart Valve Dis 2009;18(4):453-454

Tutarel O, Westhoff-Bleck M. Ake Senning. Clin Cardiol 2009;32(8):E66-E67

Widera C, Horn-Wichmann R, Kempf T, Bethmann K, Fiedler B, Sharma S, Lichtinghagen R, Leitolf H, Ivandic B, Katus HA, Giannitsis E, Wollert KC. Circulating Concentrations of Follistatin-Like 1 in Healthy Individuals and Patients with Acute Coronary Syndrome as Assessed by an Immunoluminometric Sandwich Assay. Clin Chem 2009;55(10):1794-1800

Wiese C, Grieskamp T, Airik R, Mommersteeg MT, Gardiwal A, de Gier-de Vries C, Schuster-Gossler K, Moorman AF, Kispert A, Christoffels VM. Formation of the sinus node head and differentiation of sinus node myocardium are independently regulated by Tbx18 and Tbx3. Circ Res 2009;104(3):388-397

Übersichtsarbeiten

Drexler H, Erdmann E. Chronic heart failure: quo vadis? Dtsch Med Wochenschr 2009;134(15):733

Drexler H, Wollert KC. Stem cells: bone marrow cell therapy for MI-goal achieved? Nat Rev Cardiol 2009;6(10):615-616

Drexler H. Heart failure: research, management, after-care: not just the heart is insufficient (interview by Dr. med. Jochen Aumiller). MMW Fortschr Med 2009;151(21):17

Grothusen A, Divchev D, Luchtefeld M, Schieffer B. Angiotensin II type 1 receptor blockade: high hopes sent back to reality? Minerva Cardioangiol 2009;57(6):773-785

Gupta R, Tongers J, Losordo DW. Human studies of angiogenic gene therapy. Circ Res 2009;105(8):724-736

Haghikia A, Hilfiker-Kleiner D. MiRNA-21: a key to controlling the cardiac fibroblast compartment? Cardiovasc Res 2009;82(1):1-3

Heymans S, Hirsch E, Anker SD, Aukrust P, Balligand JL, Cohen-Tervaert JW, Drexler H, Filippatos G, Felix SB, Gullestad L, Hilfiker-Kleiner D, Janssens S, Latini R, Neubauer G, Paulus WJ, Pieske B, Ponikowski P, Schroen B, Schultheiss HP, Tschöpe C, Van Bilsen M, Zannad F, McMurray J, Shah AM. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2009;11(2):119-129

Hilfiker-Kleiner D, Selle T, Podewski E, Meyer GP, Drexler H. Peripartale Kardiomyopathie. Kardiologe 2009;3(2):137-145

Kempf T, Wollert KC. Biomarker bei Herzinsuffizienz: klinischer Stellenwert belegt? Dtsch Med Wochenschr 2009;134(15):740-746

Kempf T, Wollert KC. Growth Differentiation Factor-15: a New Biomarker in Cardiovascular Disease. Herz 2009;34(8):594-599

Kempf T, Wollert KC. Growth-Differentiation Factor-15 in Heart Failure. >Heart Failure Clinics 2009;5(4):537-547

Klein G, Gardiwal A, Oswald H. Catheter-based cryoablation of atrial fibrillation: state of the art. Minerva Cardioangiol 2008;56(6):623-633

Landmesser U, Wollert KC, Drexler H. Potential novel pharmacological therapies for myocardial remodelling. Cardiovasc Res 2009;81(3):519-527

Limbourg A, Limbourg F, Drexler H. Cell-based therapies for ischemic heart disease -"trick and treat". Circ J 2009;73(12):2179-2182

Limbourg FP, Drexler H. Quo vadis, progenitor? Progenitor cell homing in chronic ischemic heart disease. J Cardiovasc Pharmacol 2009;53(6):438-439

Maisch B, Drexler H. Cardiology on the edge of the right track. Herz 2009;34(2):87-88

Schaefer A, Drexler H. Chronische Herzinsuffizienz. Hausarzt 2009;28(6):36-41

Schaefer A, Drexler H. Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz. Herzmedizin 2009;4(1):1-6

Schuett H, Luchtefeld M, Grothusen C, Grote K, Schieffer B. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. Thromb Haemost 2009;102(2):215-222

Selle T, Renger I, Labidi S, Bultmann I, Hilfiker-Kleiner D. Reviewing peripartum cardiomyopathy: current state of knowledge. Future Cardiol 2009;5(2):175-189

Abstracts

2009 wurden 49 Abstracts publiziert.

Promotionen

Airik, Merlin (PhD): The role of Notch signaling in postnatal neovascularisation

Dellwisch, Christian (Dr. med.): Untersuchung zum Einfluss einer für den Typ 2 Diabetes mellitus typischen Hyperinsulinämie und erhöhte TNF-alpha-Konzentrationen auf Insulin-induzierbare atheroprotektive und proatherogene Effekte in Endothelzellen

Elligsen-Merkel, Diana (Dr. rer. nat.): Untersuchungen zur Rolle des Notch-Signalweges in endothelialen Progenitorzellen in der vaskulären Regeneration

Husemann, Benjamin (Dr. med.): Morphology of current of injury does not predict long term active fixation ICD lead performance

Schütt, Harald (Dr. med.): Modulation des NO- und CO-Stoffwechsels und dessen Bedeutung für die Leberregeneration nach partieller Hepatektomie

Wissenschaftspreise

Divchev, Dimitar (Dr. med.): Ernst Eickhoff Preis der Medizinischen Hochschule zur Förderung der Kardiologie

Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.): Hans Weber Preis der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie

Hoch, Melanie (Dipl.-Biol.): Young Investigator Award Poster Competition (2. Platz), Heart Failure Association der European Society of Cardiology Winter Meeting on Translational Cardiology

Hoch, Melanie (Dipl.-Biol.): Oral Communication Award (Summer School on Cardiovascular Science), Council for Basic Cardiovascular Science der European Society of Cardiology

Napp, L. Christian (Dr. med.): Rudi-Busse Young Investigator Award für experimentelle Medizin der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie

Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.): European Society of Cardiology, Council for Basic Cardiovascular Science Outstanding Achievement Award

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bavendiek, Udo (Dr. med.): Fachgutachter für European Heart Journal.

Fischer, Dieter (Dr. med.): Fachgutachter für European Heart Journal, Journal of Interventional Cardiology

Grote, Karsten (Dr. rer. nat.): Editorial Board Member bei Hypertension. Fachgutachter für Hypertension, Cardiovascular Research, Pharmacological Research, Journal of Laboratory and Clinical Medicine, European Journal of Pathology, BBA – General Subjects

Heineke, Jörg (Dr. med.): Fachgutachter für Journal of American College of Cardiology, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, Journal of Biological Chemistry, European Heart Journal

Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.): Editorial Board Member bei Basic Research of Cardiology. Fachgutachterin für Journal of Clinical Investigation, Cardiovascular Research, Basic Research in Cardiology, Circulation. Vice Chair der European Society of Cardiology Working Group on Myocardial Function. Mitglied des Heart Failure Association Committee on Translational Research, Board Member der International Society for Heart Research

Klein, Gunnar (Prof. Dr. med.): Fachgutachter für Europace, Heart Rhythm Journal

Limbourg, Florian (Dr. med.): Fachgutachter für Circulation, Circulation Reseach, Journal of Molecular and Cellular Cardiology

Luchtefeld, Maren (Dr. rer. nat.): Fachgutachter für Thomson Reuters' Drug Profiles

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, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, National Institute of Health, National Science Foundation, Wellcome Trust (UK). Editorial Board Mitglied von Cardiology und Basic Research in Cardiology

Selle, Tina (Dr. rer. nat.): Fachgutachter für Hypertension

Tongers, Jörn (Dr. med.): Fachgutachter für Basic Research in Cardiology, Circulation Research. Adjunct Assistant Professor, Feinberg Cardiovascular Research Institute, Northwestern University, Chicago

Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.): Leitung der DFG Klinischen Forschergruppe 136. Editorial Board Member bei European Heart Journal, Basic Research in Cardiology. Fachgutachter 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), TheWellcome 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 Fcgamma-Rezeptoren und C5a im Entzündungsprozeß dar. Die Rolle von 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 Infektionserkankungen 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

Wirksamkeit einer Kurzzeit Monotherapie mit einem HIV-Inhibitor, der an das gp41 Fusionspeptid bindet.

Die Hemmung, des Eintritts des HIV1-Virus hat wesentliche Vorteile als therapeutische Maßnahme gegenüber der Intervention an späteren Schritten des Lebenszyklus des Virus, wie z. B. reverse Transkription, Integration oder der Virion-Synthese.

Erstens kann das Virus geblockt werden, ohne dass der Inhibitor in die Zelle gelangt. Dies reduziert natürlich das Risiko unerwünschter Nebeneffekte.

Zweitens verhindern HIV-Entryblocker im Unterschied zu Proteaseinhibitoren die Integration des proviralen Genoms in das der Wirtszelle und damit die Etablierung oder Aufrechterhaltung eines latenten, viralen Reservoirs.

Drittens beteiligt der Eintritt des HIV1-Virus verschiedene Schritte, die alle durch verschiedene Klassen von antiretroviralen Medikamenten geblockt werden können, die keine Kreuzresistenz haben. Trotz dieser großen Vorteile sind bisher nur 2 HIV-Entry-Inhibitoren als Medikamente für die Klinik zugelassen. Das eine ist ein CCR5-Inhibitor (Maraviroc), der den Eintritt von R5 tropen HIV1-Stämmen verhindert. Das zweite ist T20 oder Enfurvitide, das von dem HIV1-Glycoprotein gp41 abgeleitet wurde und die Bildung des 6-Helixbündels zwischen den viralen gp41 NHR und CHR verhindert, die für die Fusion zwischen Virus und Zielzelle notwendig ist.

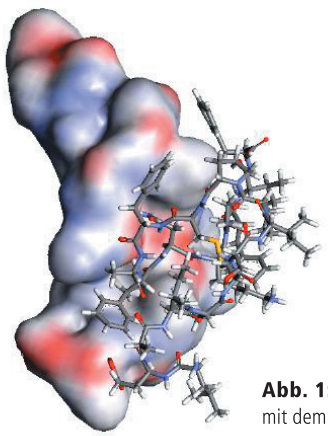


Abb. 1: NMR-Struktur des Komplexes von VIRIP mit dem Fusionspeptid gb41

Durch das Screenen einer komplexen plasma-abgeleiteten, Peptid/Proteinbibliothek, ist es der Arbeitsgruppe um Wolf-Georg Forssmann und Frank Kirchhoff gelungen, ein 20 Aminosäure umfassendes Peptid (VIRIP) zu identifizieren, welches mit der C-proximalen Region des ♋♌1 Antitrypsins korrespondiert, dass den Eintritt von HIV1 verhindert. Strukturelle und funktionelle Analysen zeigten, das VIRIP an das Fusionspeptid (FP) von HIV-1 gp41 bindet und wahrscheinlich den viralen Eintritt dadurch verhindert, dass es die Insertion in die Zielzelle blockiert (Abbildung 1). Damit kann VIRIP als ein Verankerungs-Inhibitor betrachtet werden. Besonders wichtig ist, dass HIV-1 gp41 FP ein sehr vielversprechendes Target für die antivirale Therapie ist, da es generell notwendig für die HIV-Infektion ist, darüber hinaus hoch konserviert und kaum Veränderungen toleriert. Weitere Daten lassen vermuten, dass es nicht leicht sein wird für HIV-1 Resistenzen gegen VIRIP zu entwickeln.

Systematische Studien zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung erlaubten die antivirale Effektivität von VIRIP um 2 Zehner-Potenzen zu erhöhen. Ein Derivat (VIR-576), welches sehr potent den HIV-Eintritt blockiert und vielversprechende Eigenschaften in pharmakologischen und toxikologischen Studien zeigte, wurde für die weitere klinische Entwicklung ausgewählt. Dieses dimere VIR- 576 unterscheidet sich von der nativen Form von VIRIP durch 4 Aminosäuren. Um die Interaktion zwischen VIR- 576 und seinem viralen Target zu bestimmen, wurde die Struktur des Komplexes zwischen VIR-576 und gp41 FP mittels NMR-Spektroskopie untersucht. In Übereinstimmung mit früheren Daten konnte gezeigt

werden, dass große, hydrophobe Oberflächen verantwortlich sind für die starke und hochspezifische Interaktion zwischen den beiden Proteinen (Abbildung 1).

Für klinische Studien wurde eine große Menge von VIR-576 unter Goodman Manufacturing Practice (GMP) Bedingungen hergestellt und in eine Infusionsform gebracht.

Dieser Inhibitor wurde in eine homodimäre Form mit 20 Aminosäuren, die VIR 576 enthält, synthetisiert und in Infusionsform in einer kontrollierten Studie auf Nebenwirkungen und Wirksamkeit bei 18 HIV-positiven Probanden in drei verschiedenen Dosen (0,5 g/d, 1,0 g/d und 3,0 g/d) in einer Phase I/II-Studie monozentrisch in der Klinik für Immunologie und Rheumatologie getestet (EudraCT-Nr. 207-004690-26).

Ergebnisse:

Das Alter der Probanden variierte zwischen 18 und 49 Jahre (Median 37 Jahre). Zwei Patienten haben die 10 Tage Monotherapie nicht ganz vollendet. Die Ausgangsbasis HIV-RNA-Konzentration betrug 4,82 ± 0,49 log10 Kopien/ml.

Viruslast: Der Abfall der Viruslast quantifiziert als log10 (RNA-Kopien/ml) an Tag 11 verglichen mit Tag 1 zeigte einen signifikanten dosisabhängigen Abfall der Viruslast (Abb. 2).

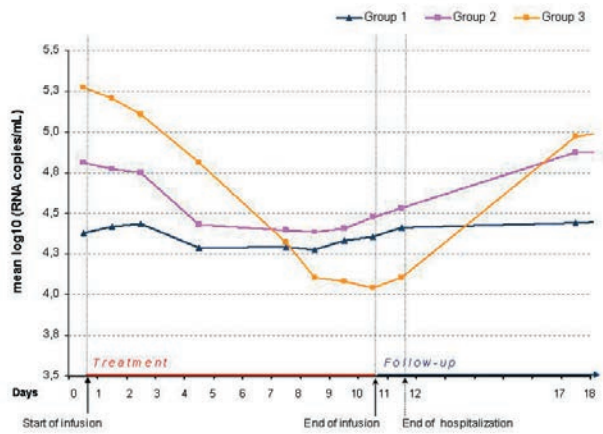


Abb. 2: Viruslast in den Gruppen 1-3 unter der kurzzeitigen VIROP-Behandlung

CD4 Helfer-T-Zellen: Die Zahl der CD4 Helferzellen zeigte keine wesentliche Abweichung beim Vergleich von Tag 1 mit Tag 11 (Daten hier nicht dargestellt).

Sicherheit und Verträglichkeit: Die neue Therapie mit dem Verankerungsinhibitor VIR 576 wurde gut vertragen. Es konnten keine schweren Nebeniwrkungen (SAEs) beobachtet werden. Lediglich zwei Teilnehmer der Gruppe 1 und 2 zeigten ein leichtes Exanthem, welches wir im Sinne einer allergischen Reaktion interpretierten, an den Tagen 9 und 11. Daher wurde hier die Therapie gestoppt. Danach verschwand das Exanthem unmittelbar.

Zusammenfassung und Diskussion:

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass das gp41 FP ein sehr geeignetes Target für die Behandlung von HIV-1 infizierten Personen ist. Damit unterstützen diese Beobachtungen die weitere klinische Entwicklung von VIRIP-Derivaten für die künftige antiretrovirale Therapie. Da VIR-576 keine Kreuzresistenz mit anderen antiretroveralen Medikamenten zeigt und gp41 FP sehr gut konserviert ist und essentiell für den HIV-1 Eintritt, kann es zukünftig eine sehr nützliche Erweiterung des gegenwärtigen Armamentariums für antivirale Drogen sein. Besonders für die Salvage-Therapie von Individuen, die mit multiresistenten HIV1-Stämmen befallen sind. Es könnte darüber hinaus ein relevanter Therapieansatz sein für andere pathogene Viren wie Influenza, Hepatitis-B, Hepatitis-C, Ebola, Lassa und SARS, die ebenfalls Fusionsproteine benutzen um die Zielzellen zu infizieren. Für die meisten dieser Viren ist z. Zt. keine spezifische Therapie verfügbar.

Projektleitung: Schmidt, Reinhold, Stoll, Matthias, The, Yu Han, Meyer-Olson, Dirk, Hoeper, Kirsten, Ständker, Ludger, Barlos, Kleomenis, Adermann, Knut, Busmann, Annette, Albrecht, Uwe, Münch, Jan, Kirchhoff, Frank, Wolf-Georg, Forssmann; Förderung: DFG, Innovationsfond des Landes Niedersachsen

Weitere Forschungsprojekte

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: Occurence 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

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

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

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

Forschergruppe „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.), Transfisonsmedizin; Förderung: BMBF

Graduiertenkolleg GRK 1441 „Allergic response in lung and skin": Antigenic targeting of dendritic cell subsets for tolerance induction to inhaled atigens

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

Impact of low dose ritonavir on NRTI-associated anti-adipogenesis

Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Abbott)

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 (Fa. Dompe pha.r.ma)

SFB 587: Molekulare Analyse der C5a-regulierten Genexpression funktionell unterschiedlicher Fc-Rezeptoren, FcgammaRIIB und FcgammaRIII

Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

GRK 705-2: Funktionelle Analyse des FcgammaRIV 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 TypII und TypIII 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

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), Innovationsfonds des Landes Niedersachsen

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 (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 (Wyeth Pharma AG)

Novel peptide modulators of viral infection

Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Ständker, Ludger (PD Dr.); Kooperationspartner: Virologie der MHH; Virologie Universität Ulm; VIRO PharmaCeuticals Hannover; CIB, Madrid; Förderung: VW-Vorab ZN2110, Wirtschaft (VIRO Pharmaceuticals, Pharis Biotec)

Klinische Untersuchungen der Hemmung der HIV-Infektion

Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Ständker, Ludger (PD Dr.); Kooperationspartner: Stiftung Inovation, VIRO Pharmaceuticals; Förderung: Stiftung Innovation, Wirtschaft (VIRO Pharmaceuticals)

Herstellung von monoklonalen Antikörpern gegen die antiviralen Peptide VIRIP bzw. VIR-576 sowie Alb-408

Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Ständker, Ludger (PD Dr.); Förderung: Stiftung Innovation, Wirtschaft (VIRO Pharmaceuticals)

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

CORSAR: Cost and resource utilisation study in antiretroviral treated patients (Corsar) study - a health economic evaluation of costs associated with the HIV infection within the German health care system.

Projektleitung: LKP Deutschland & PI: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Multicenter (10 deutsche Zentren); Förderung: Wirtschaft (Tibotec)

Start-Studie

Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Multicenter, international; Förderung: BMBF, CPHIV/EUROSIDA (Kopenhagen, DK), NIH/NIAID (USA)

SENSE Study, Phase IIb etravirine 400 mg qd vs efavirenz 600mg qd in combination with background 2 NRTis comparing neuropsychiatric adverse event profile in naïve pts

Projektleitung: LKP Deutschland & PI: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Multicenter, international; Förderung: Wirtschaft (Tibotec-International, Belgien)

ASSERT Study / CNA 109586 Safety and Efficacy of Abacavir/Lamivudine and tenofovir/Emtricitabine in Treatment-Naive HIV-1 Infected Subjects

Projektleitung: LKP Deutschland & PI: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Multicenter, international; Förderung: Wirtschaft (GlaxoSmithKline)

ING 112276-Study: Phase II-b Studie mit dem neuen GSK-Integrasehemmer:4 Dosisstufen versus EFV, Backbone KVX oder TVD

Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Multicenter, international; Förderung: Wirtschaft (GlaxoSmithKline / ViiV-Healthcare)

MONET-Study - Open-label DRV/r 800/100 QD vs triple combination DRV/r

Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Multicenter, international; Förderung: Wirtschaft (Tibotec-International, Belgien)

Niedersächsisch-Israelische Gemeinschaftsvorhaben

Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: Land Niedersachsen

Verbundprojekt Multiple Sklerose

Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Originalpublikationen

Al-Masri AN, Heidenreich F, Walter GF. Interferon-induced Mx proteins in brain tissue of multiple sclerosis patients. Eur J Neurol 2009;16(6):721-726

Baerlecken N, Jacobs R, Stoll M, Schmidt RE, Witte T. Recurrent, Multifocal Mycobacterium avium-intercellulare Infection in a Patient with Interferon-gamma Autoantibody. Clin Infect Dis 2009;49(7):e76-e78

Baerlecken NT, Melzer A, Schmidt RE, Witte T. Eosinophile Fasziitis und Asplenie. Z Rheumatol 2009;68(8):695-696,698

Barthel C, Yeremenko N, Jacobs R, Schmidt RE, Bernateck M, Zeidler H, Tak PP, Baeten D, Rihl M. Nerve growth factor and receptor expression in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. Arthritis Res Ther 2009;11(3):R82

Baum C, Förster R, Schmidt RE. Weiterentwicklung des Promotionsverfahrens in der Medizin. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2009;52(8):856-861

Beress L, Bodendiek I, Forssmann WG, Gresch U, Kallsen B, Lammers T, Ständker L, Thieme F, Bruhn HD. Wirkungen von Schlangengiftfraktionen auf das Gerinnungssystem. Hamostaseologie 2009;29(3):291-297

Braun A, Gessner JE, Varga-Szabo D, Syed SN, Konrad S, Stegner D, Vögtle T, Schmidt RE, Nieswandt B. STIM1 is essential for Fcgamma receptor activation and autoimmune inflammation. Blood 2009;113(5):1097-1104

Bugajska J, Brzosko M, Jedryka-Goral A, Gluszko P, Zolnierczyk-Zreda D, Sagan A, Konarska M, Rell-Bakalarska M, Pazdur J, Zeidler H, Rihl M, PGG - SES - AIMs. Psychological stress in rheumatoid arthritis patients: a comparative Polish - German study. Summary of the current conceptualization of the role of stress in rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2010;9(4):211-215

Bumann D, Behre C, Behre K, Herz S, Gewecke B, Gessner JE, von Specht BU, Baumann U. Systemic, nasal and oral live vaccines against Pseudomonas aeruginosa: a clinical trial of immunogenicity in lower airways of human volunteers. Vaccine 2010;28(3):707-713

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

Constabel H, Stankov MV, Hartwig C, Tschernig T, Behrens GM. Impaired Lung Dendritic Cell Migration and T Cell Stimulation Induced by Immunostimulatory Oligonucleotides Contribute to Reduced Allergic Airway Inflammation. J Immunol 2009;DOI: 10.4049/jimmunol.0804223

Frerker N, Raber K, Bode F, Skripuletz T, Nave H, Klemann C, Pabst R, Stephan M, Schade J, Brabant G, Wedekind D, Jacobs R, Jorns A, Forssmann U, Straub RH, Johannes S, Hoffmann T, Wagner L, Demuth HU, von Hörsten S. Phenotyping of congenic dipeptidyl peptidase 4 (DP4) deficient Dark Agouti (DA) rats suggests involvement of DP4 in neuro-, endocrine, and immune functions. Clin Chem Lab Med 2009;47(3):275-287

Gathmann B, Grimbacher B, Beaute J, Dudoit Y, Mahlaoui N, Fischer A, Knerr V, Kindle G, ESID Registry Working Party.

The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008. Clin Exp Immunol 2009;157(Suppl 1):3-11

Hong HS, Bhatnagar N, Ballmaier M, Schubert U, Henklein P, Volgmann T, Heiken H, Schmidt RE, Meyer-Olson D. Exogenous HIV-1 Vpr disrupts IFN-alpha response by plasmacytoid dendritic cells (pDCs) and subsequent pDC/NK interplay. Immunol Lett 2009;125(2):100-104

Hong HS, Eberhard JM, Keudel P, Bollmann BA, Ballmaier M, Bhatnagar N, Zielinska-Skowronek M, Schmidt RE, Meyer-Olson D. HIV infection is associated with a preferential decline in less differentiated CD56dim CD16+ NK cells. J Virol 2010;84(2):1183-1188

Jansen K, Michalik C, Hahn M, Dupke S, Esser S, Jaeger H, Koppe S, Moll A, Plettenberg A, Schmidt RE, Skaletz-Rorowski A, Brockmeyer NH. The Patient Cohort of the German Competence Network for HIV/AIDS (KompNet): A Profile. Eur J Med Res 2009;14(8):323-331

Jirmo AC, Koya RC, Sundarassety BS, Pincha M, Yu GY, Lai M, Bakshi R, Schlaphoff V, Grabowski J, Behrens G, Wedemeyer H, Stripecke R. Monocytes transduced with lentiviral vectors expressing hepatitis C virus non-structural proteins and differentiated into dendritic cells stimulate multi-antigenic CD8(+) T cell responses. Vaccine 2010;28(4):922-933

Jirmo AC, Nagel CH, Bohnen C, Sodeik B, Behrens GM. Contribution of direct and cross-presentation to CTL immunity against herpes simplex virus 1. J Immunol 2009;182(1):283-292

Johswich K, Martin M, Bleich A, Kracht M, Dittrich-Breiholz O, Gessner JE, Suerbaum S, Wende E, Rheinheimer C, Klos A. Role of the C5a receptor (C5aR) in acute and chronic dextran sulfate-induced models of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2009;15(12):1812-1823

Kabalak G, Dobberstein SB, Matthias T, Reuter S, The YH, Döner T, Schmidt RE, Witte T. Association of immunoglobulin-like transcript 6 deficiency with Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 2009;60(10):2923-2925

Kabalak G, Thomas RM, Martin J, Ortego-Centeno N, Jimenez-Alonso J, de Ramon E, Buyny S, Hamsen S, Gross WL, Schnarr S, Zeidler H, Gromnica-Ihle E, Schmidt RE, Witte T. Association of an NKG2D gene variant with systemic lupus erythematosus in two populations. Hum Immunol 2010;71(1):74-78

Lankisch TO, Behrens G, Ehmer U, Möbius U, Rockstroh J, Wehmeier M, Kalthoff S, Freiberg N, Manns MP, Schmidt RE, Strassburg CP. Gilbert's syndrome and hyperbilirubinemia in protease inhibitor therapy--an extended haplotype of genetic variants increases risk in indinavir treatment. J Hepatol 2009;50(5):1010-1018

Lautenbach A, Wrann CD, Jacobs R, Muller G, Brabant G, Nave H. Altered Phenotype of NK Cells From Obese Rats Can Be Normalized by Transfer Into Lean Animals. Obesity (Silver Spring) 2009;17(10):1848-1855

Liu K, Li QZ, Delgado-Vega AM, Abelson AK, Sanchez E, Kelly JA, Li L, Liu Y, Zhou J, Yan M, Ye Q, Liu S, Xie C, Zhou XJ, Chung SA, Pons-Estel B, Witte T, de Ramon E, Bae SC, Barizzone N, Sebastiani GD, Merrill JT, Gregersen PK, Gilkeson GG, Kimberly RP, Vyse TJ, Kim I, D'Alfonso S, Martin J, Harley JB, Criswell LA, Profile Study Group, Italian Collaborative Group, German Collaborative Group, Spanish Collaborative Group, Argentinian Collaborative Group, SLEGEN Consortium, Wakeland EK, Alarcon-Riquelme ME, Mohan C. Kallikrein genes are associated with lupus and glomerular basement membrane-specific antibody-induced nephritis in mice and humans. J Clin Invest 2009;119(4):911-923

Lorenzen J, Meyer-Olson D, Haubitz M, Witte T, Bange F, Schmidt R, Stoll M. Infection with Mycobacterium genavense in a patient with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 2009;28(Suppl 1):S39-41

Lu R, Vidal GS, Kelly JA, Delgado-Vega AM, Howard XK, Macwana SR, Dominguez N, Klein W, Burrell C, Harley IT, Kaufman KM, Bruner GR, Moser KL, Gaffney PM, Gilkeson GS, Wakeland EK, Li QZ, Langefeld CD, Marion MC, Divers J, Alarcon GS, Brown EE, Kimberly RP, Edberg JC, Ramsey-Goldman R, Reveille JD, McGwin G Jr, Vila LM, Petri MA, Bae SC, Cho SK, Bang SY, Kim I, Choi CB, Martin J, Vyse TJ, Merrill JT, Harley JB, Alarcon-Riquelme ME, BIOLUPUS and GENLES Multicenter Collaborations, Nath SK, James JA, Guthridge JM. Genetic associations of LYN with systemic lupus erythematosus. Genes Immun 2009;10(5):397-403

Merkesdal S, Kirchhoff T, Wolka D, Ladinek G, Kielhorn A, Rubbert-Roth A. Cost-effectiveness analysis of rituximab

treatment in patients in Germany with rheumatoid arthritis after etanercept-failure. Eur J Health Econ 2010;11(1):95-104

Moenkemeyer M, Heiken H, Schmidt RE, Witte T. Higher risk of cytomegalovirus reactivation in human immunodeficiency virus-1-infected patients homozygous for MICA5.1. Hum Immunol 2009;70(3):175-178

Pischke S, Ho H, Urbanek F, Meyer-Olsen D, Suneetha PV, Manns MP, Stoll M, Wedemeyer H. Hepatitis E in HIV-positive patients in a low-endemic country. J Viral Hepat 2009;DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01219.x

Potthoff A, Witte T, Rifai K, Hoy L, Deterding K, Feyerabend S, Manns MP, Wedemeyer H. Prevalence of alpha-fodrin antibodies in patients with chronic hepatitis C infection and Sjogren syndrome. Scand J Gastroenterol 2009;44(8):994-1003

Redeker J, Meyer-Marcotty M, Urbanek F, Hankiss J, Flügel M. Wertigkeit unspezifisch angeforderter und durchgefuhrter MRT-Diagnostik bei intrakarpalen Verletzungen im Vergleich zum Arthroskopiebefund an 217 Patienten. Handchir Mikrochir Plast Chir 2009;41(3):129-134

Richter R, Casarosa P, Ständker L, Münch J, Springael JY, Nijmeijer S, Forssmann WG, Vischer HF, Vakili J, Detheux M, Parmentier M, Leurs R, Smit MJ. Significance of N-terminal proteolysis of CCL14a to activity on the chemokine receptors CCR1 and CCR5 and the human cytomegalovirus-encoded chemokine receptor US28. J Immunol 2009;183(2):1229-1237

Rihl M, Barthel C, Klos A, Schmidt RE, Tak PP, Zeidler H, Kuipers JG. Identification of candidate genes for susceptibility to reactive arthritis. Rheumatol Int 2009;29(12):1519-1522

Rihl M, Ulbricht K, Schmidt RE, Witte T. Treatment of sicca symptoms with hydroxychloroquine in patients with Sjogren's syndrome. Rheumatology (Oxford) 2009;48(7):796-799

Rihl M, Wagner AD, Bakhsh KA, Rosenthal H, Bernateck M, Köhler L, Zeidler H. Detection of Chlamydial DNA in the Inflamed Sacroiliac Joint of a Patient With Multiple Infections. J Clin Rheumatol 2009;15(4):195-197

Sack U, Conrad K, Csernok E, Frank I, Hiepe F, Krieger T, Kromminga A, Landenberg P, Messer G, Witte T, Mierau R, die deutsche EASI-Gruppe (European Autoimmunity Standardization Initiative). Autoantikorpernachweis mittels indirekter Immunfluoreszenz an HEp-2-Zellen. Dtsch Med Wochenschr 2009;134(24):1278-1282

Sack U, Conrad K, Csernok E, Frank I, Hiepe F, Krieger T, Kromminga A, von Landenberg P, Messer G, Witte T, Mierau R, German EASI (European Autoimmunity Standardization Initiative). Autoantibody detection using indirect immunofluorescence on HEp-2 cells. Ann N Y Acad Sci 2009;1173:166-173

Schiffer L, Kümpers P, Davalos-Misslitz AM, Haubitz M, Haller H, Anders HJ, Witte T, Schiffer M. B-cell-attracting chemokine CXCL13 as a marker of disease activity and renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE). Nephrol Dial Transplant 2009;24(12):3708-3712

Siala M, Gdoura R, Fourati H, Rihl M, Jaulhac B, Younes M, Sibilia J, Baklouti S, Bargaoui N, Sellami S, Sghir A, Hammami A. Broad-range PCR, cloning and sequencing of the full 16S rRNA gene for detection of bacterial DNA in synovial fluid samples of Tunisian patients with reactive and undifferentiated arthritis. Arthritis Res Ther 2009;11(4):R102

Siala M, Gdoura R, Younes M, Fourati H, Cheour I, Meddeb N, Bargaoui N, Baklouti S, Sellami S, Rihl M, Hammami A. Detection and frequency of Chlamydia trachomatis DNA in synovial samples from Tunisian patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis. FEMS Immunol Med Microbiol 2009;55(2):178-186

Stankov MV, Lücke T, Das AM, Schmidt RE, Behrens GM. Mitochondrial DNA depletion and respiratory chain activity in primary human subcutaneous adipocytes treated with nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2010;54(1):280-287

Stankov MV, Schmidt RE, Behrens GM. Combined effect of C-reactive protein and stavudine on adipogenesis. Antivir Ther 2009;14(6):819-829

Stankov MV, Schmidt RE, Behrens GM. Impact of stimulatory pathways on adipogenesis and HIV-therapy associated lipoatrophy. Exp Biol Med (Maywood) 2009;234(12):1484-1492

Steiner J, Walter M, Wunderlich MT, Bernstein HG, Panteli B, Brauner M, Jacobs R, Gos T, Rothermundt M, Bogerts B. A New Pathophysiological Aspect of S100B in Schizophrenia: Potential Regulation of S100B by Its Scavenger Soluble RAGE. Biol Psychiatry 2009;65(12):1107-1110

Stoll M, Claes C, Mittendorf T, Graf von der Schulenburg JM. Pharmakoökonomische Bewertung von Darunavir/r zur Therapie behandlungserfahrener HIV-Patienten. MMW Fortschr Med 2009;151(Originalien Nr. II):97-103

Suarez-Gestal M, Calaza M, Endreffy E, Pullmann R, Ordi-Ros J, Domenico Sebastiani G, Ruzickova S, Jose Santos M, Papasteriades C, Marchini M, Skopouli FN, Suarez A, Blanco FJ, D'Alfonso S, Bijl M, Carreira P, Witte T, Migliaresi S, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A, European Consortium of SLE DNA Collections. Replication of recently identified systemic lupus erythematosus genetic associations: a case-control study. Arthritis Res Ther 2009;11(3):R69

Syed SN, Konrad S, Wiege K, Nieswandt B, Nimmerjahn F, Schmidt RE, Gessner JE. Both FcgammaRIV and FcgammaRIII are essential receptors mediating type II and type III autoimmune responses via FcRgamma-LAT-dependent generation of C5a. Eur J Immunol 2009;39(12):3343-3356

Thomas R, Matthias T, Witte T. Leukocyte Immunoglobulin-Like Receptors as New Players in Autoimmunity. Clin Rev Allergy Immunol 2009;DOI: 10.1007/s12016-009-8148-8

Wilk E, Witte T, Marquardt N, Horvath T, Kalippke K, Scholz K, Wilke N, Schmidt RE, Jacobs R. Depletion of functionally active CD20+ T cells by rituximab treatment. Arthritis Rheum 2009;60(12):3563-3571

Yu X, Wieczorek S, Franke A, Yin H, Pierer M, Sina C, Karlsen TH, Boberg KM, Bergquist A, Kunz M, Witte T, Gross WL, Epplen JT, Alarcon-Riquelme ME, Schreiber S, Ibrahim SM. Association of UCP2 -866 G/A polymorphism with chronic inflammatory diseases. Genes Immun 2009;10(6):601-605

Zeidler H, Rihl M. Time to prove the infective etiology of ankylosing spondylitis and related spondylarthritides: Comment on the article by Carter et al. Arthritis Rheum 2009;60(11):3519-20; author reply 3520-1

Übersichtsarbeiten

Behrens GM, Reiss P. Abacavir and cardiovascular risk. Curr Opin Infect Dis 2010;23(1):9-14

Buchbeiträge, Monografien

Jacobs R, Schmidt RE. Characterization of Natural Killer Cells. In: Sack Ulrich, Tárnok Attila, Rothe Gregor. [Hrsg.]: Cellular diagnostics: basic principles, methods and clinical applications of flow cytometry. Basel u.a.: Karger, 2009. S.230-260

Abstracts

2009 wurden 68 Abstracts publiziert.

Promotionen

Syed, Shahzad Nawaz (PhD): Identification of PI3Kδ, PI3Kγ, LAT and STIM1 as the essential components of coordinated C5aR-FcγRs macrophage activation and autoimmune inflammation

Bachelor

Gombkötö, Nina: Untersuchung des Einflusses von Lenalidomid auf NK-Zellen in Bezug auf die Proliferation, die Zytotoxizität, Zytokinproduktion und Apoptose

Stipendien

Rodriguez Alfonso, Armando Alexei: EMBO-Stidpendiat Quantitative analysis of the antimicrobial and antiviral peptide HERVIP in human placenta and plasma

Wissenschaftspreise

Rihl, Markus (Dr. med.): Expression of nerve growth factor (NGF) and its receptors in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.): Kongresspräsident des 2nd European Congress of Immunology (ECI) Berlin 2009. Fachgutachter der DFG, SFB-Begutachter, Gutachtergremium des BMBF, von internationalen Wissenschaftsorganisationen (VW-Stiftung, Schweizer Nationalfonds, Fonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung Österreich, G.I.F. German-Israelian Foundation, NWO, etc.), der EU. Sprecher des PhD-Programms „Molecular Medicine", 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: Immunobio-

logy, 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. Gutachter für die DFG und Zeitschriften wie z.B. AIDS, HIV Medicine, Journal of Immunology, Clinical Infectious Disease, Antiviral Therapy, Experimental Biology and Medicine, European Journal of Medical Research. 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.): Ausrichtung des ECI Berlin 2009 als Generalsekretär. Gutachter für Medical Research Council (MRC), UK. Reviewer für European Journal of Immunology, Experimental Biology Medicine, Journal of Immunology, PLOS

Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.): u.a. Editorial Board Member of European Journal of Medical Research

Ständker, Ludger (PD Dr.): Editorial Board Member of Journal of Chromatography B

Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.): Editorial-Board: Eur J Med Res Gutachter für AIDS, HIV-Medicine, Eur J Med Res, Journal of Neurology, HIV Clinical Trials Gutachter für International AIDS Conference, World AIDS Conference, Dt. AIDS-Kongress Sonstiges: 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

Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

Direktor: Prof. Dr. Hermann Haller
Tel.: 0511 / 532-2385 • E-Mail:motyl.sabine@mh-hannover.de • www99.mh-hannover.de/kliniken/nephrologie/

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

Die ROADMAP – Studie Prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes (ROADMAP Trial)

Diabetic nephropathy is the most common cause of end-stage renal disease [1]. The development and rate of progression are closely related to the individual's blood pressure. Guideline committees worldwide are in agreement that if diabetes or chronic kidney disease (CKD) is present, antihypertensive treatment should be instituted to lower BP

to 130/80 mmHg or less. The lower limits of safe blood pressure reduction have not been established [2]. Because deteriorating organ function is a late-stage disease indicator, sensitive surrogate endpoints are needed to identify early stages of preventable diseases. Microalbuminuria is a marker of incipient diabetic nephropathy and also of increased risk of premature cardiovascular disease [3-5]. Microalbuminuria screening is recommended in European and American guidelines for all individuals with diabetes [6, 7] and albuminuria is a putative useful therapeutic target [8]. The renin-angiotensin system has also been implicated in the pathogenesis of diabetic nephropathy. In individuals with Stage 3-4 CKD and hypertension, ACE inhibition or angiotensin receptor blockade reduces the rate CKD progression and lowers the albumin excretion rate [9, 10]. In type 2 diabetes with hypertension and normal renal function, the onset of microalbuminuria can be reduced with an ACE inhibitor [11]. In normotensive individuals with type 1 or type 2 diabetes and normal renal function, however, neither ACE inhibition nor ARB treatment has been shown to prevent or delay the onset of microalbuminuria [12, 13]. The ROADMAP study tested whether or not the time to first occurrence of microalbuminuria differed between the ARB olmesartan medoxomil (40 mg daily) and placebo in type 2 diabetic subjects with normoalbuminuria and well-controlled hypertension. In this publication, the main results of the double-blind study period are reported.

The ROADMAP study design has been described [14]. ROADMAP is a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-center phase 3b study conducted in 262 collaborating centers in 19 European countries comparing olmesartan medoxomil 40 mg o.d. versus placebo (additional anti-hypertensive medications except ACE inhibitors and ARBs were allowed in both groups to reach target BP). The ethical committees at each center approved the study and written informed consent was obtained. Recruitment began in October 2004 and was completed in May 2006. After reaching the predefined number of adjudicated microalbuminuria events, the study was stopped. The last evaluation for any subject occurred in July 2009. We report the results of the double-blind study period, namely mean follow-up 3.2 years.

We randomized 4,449 Caucasian subjects aged 18–75 years. An overview about the main inclusion and exclusion criteria can be found in supplementary appendix, table S.1. Disposition of subjects is presented in supplementary Figure S.1 and table S.2a and b. At screening, potential eligibility for the study was established in a pre-randomization phase (maximum duration 4 weeks) during which normoalbuminuria was confirmed by two additional independent morning spot urine tests. The primary outcome variable was time to first onset of microalbuminuria as determined by validated morning spot urine measurements, with microalbuminuria defined as a UACR > 35 mg/g for women and > 25 mg/g for men. If UACR during the study rose above the threshold the investigator had to confirm microalbuminuria by one further positive result out of two additional independent urine collections within two weeks. When microalbuminuria was confirmed the subject was switched according to protocol to an open-label phase in which all subjects were treated with olmesartan 40 mg (supplementary Figure S.1). A central laboratory (CRL-Medinet, Breda, the Netherlands) determined UACR and all other laboratory variables. Secondary endpoints included: combined cardiovascular morbidity and/or mortality; incidence of renal disease; occurrence and progression of retinopathy (supplementary table S.3). Three office blood pressure measurements were recorded 3 minutes apart at each time point, and the average calculated. If the target blood pressure of <130/80 mmHg was not achieved the physician had to adjust the antihypertensive medication.

The mean duration of diabetes was 6.1±6.0 years. The mean HbA1c was 7.7±1.6%. More than 97% of the subjects had ≥2 and 67.7% ≥4 additional cardiovascular risk factors. 93.8% of the subjects had hypertension, defined as a BP ≥130/80 mmHg or antihypertensive treatment. The mean sitting blood pressure at randomization was 136/81 mmHg. Importantly, a significant proportion (25%) of the study population had evidence for coronary heart disease at screening. Demographics and other baseline characteristics were well balanced between the two treatment groups.

Blood pressure control

The SBP/DBP control was excellent during the entire study with an average of the individually weighted means of

125.7/74.4 mmHg in the olmesartan group and 128.7/76.2 mmHg in the placebo group. At randomization, about 30% of the subjects in both groups had a blood pressure <130/80 mmHg. During the double-blind period, the percentage of subjects reaching the target blood pressure increased and was always larger in the olmesartan group vs. placebo group (Fig. 1 lower part). Nearly 80% of the subjects treated with olmesartan and 71% in the placebo group achieved target blood pressure at month 48. At the last assessment about 65% (olmesartan: 68.7%, placebo: 60.7%) had reached the target blood pressure.

Microalbuminuria

During the double blind period, 178 (8.2%) subjects in the olmesartan group and 210 (9.8%) subjects in the placebo group developed microalbuminuria. With regard to the primary endpoint 'time to onset of microalbuminuria' a risk reduction of 23% in favor of olmesartan was observed (HR: 0.770; 95.1% CI: 0.630 to 0.941, p= 0.0104). After 6 month of treatment a difference in the incidence of microalbuminuria was clearly visible. A 17%, 18%, risk reduction remained present after adjustment for AUC SBP (p= 0.0789), AUC DBP (p= 0.0596). To identify other factors influencing the response to olmesartan treatment an explorative post-hoc subgroup analysis was performed by dividing baseline values for each variable above or below the median. A statistically significant risk reduction in favour of olmesartan was observed in the following sub-groups: SBP >135 mmHg, HbA1c ≥7.3%, an eGFR 83.79 and UACR >4 mg/g .

We were able to reduce microalbuminuria by 23% with an ARB-based therapy in this study. We conclude that the onset of diabetic nephropathy was delayed by this therapy. Our results are similar to those of the BENEDICT trial in hypertensive type 2 diabetic subjects [11], in whom ACE inhibition with trandolapril decreased the risk of microalbuminuria by 53%. The greater treatment effect in BENEDICT is most likely explained by differences in the baseline and follow-up blood pressure as post-hoc analysis revealed that the benefit was limited to subjects with a SBP >139.16 mmHg during follow-up [15]. A target blood pressure below 130/80 mmHg is recommended for subjects with diabetes in almost all international guidelines; however, this value is based more on expert opinion than unequivocal clinical trial results [6, 7]. Furthermore, whether or not inhibition of the RAS affects microalbuminuria and/or renal function truly independently of blood pressure and whether or not ACE and ARBs are equivalent in their renal effects remains unclear. Despite a "good" blood pressure control in type 2 diabetic patients, the 'time to first occurrence of microalbuminuria' was reduced by 23% in the olmesartan group. After adjustment for blood pressure differences a substantial drug-specific blood pressure independent effect persisted.

In ROADMAP, baseline mean blood pressure was 136/81 mmHg and in nearly 80% of patients with olmesartan and 71% with placebo BP was reduced to <130/80 mmHg by month 48. By contrast only 14% of BENEDICT subjects reached this level of blood pressure control [15]. During the double-blind period, blood pressure in the olmesartan group was on average 3.1 mmHg for systolic and 1.9 mmHg for diastolic lower than that of the placebo group but nevertheless a blood pressure-independent effect of olmesartan on the primary endpoint was still detectable with a risk reduction of 17-19% depending on the method used to correct for blood pressure differences. This result not withstanding, the reduction of microalbuminuria was greater in those subjects whose baseline systolic blood pressure exceeded 135 mmHg, a finding similar to that in BENEDICT.

The results of ROADMAP differ from those of recent trials with ARBs such as the RASS and DIRECT studies [12, 13]. These studies suggested that ARBs and in the RASS trial also enalapril have no effect on the development of microalbuminuria in diabetic subjects in whom blood pressure is maintained in the normal or "high-normal" range. RASS had a small number of endpoints, but in the DIRECT renal population, which is comparable to ROADMAP with a baseline blood pressure of 133/80 mmHg, candesartan had no significant effect on microalbuminuria (8% reduction, p= n.s.)[12]. In this and other large trials (TRANSCEND, HOPE, and ADVANCE) unlike in ROADMAP, microalbuminuria was not the primary endpoint [16-18]. All these studies however are consistent in showing a positive relation between baseline SBP and microalbuminuria, the higher the BP the greater the reduction in risk of new onset microalbuminuria [11, 12, 16-18].

Further ROADMAP subgroup analyses suggest that subjects with an eGFR (≥83.79 ml/min/1.73 m2) or an HbA1c (≥7.3%) below the baseline median may also derive greater benefit from treatment with an ARB. Another good discriminator for the treatment effect was the baseline UACR. Subjects with an UACR <4 mg/g rarely developed microalbuminuria and did not benefit from the olmesartan treatment, whereas in subjects with an UACR above this value olmesartan reduced the risk of microalbuminuria by about 25%. These results are similar to those of TRANSCEND, in which a low eGFR and a high UACR were predictors of a better response to treatment [17]. These are important findings as they help to identify type 2 diabetes subjects without microalbuminuria who might be most suitable for the treatment with an ARB.

Renal function

In the OM group, 505 patients (22.6%) reached the combined renal endpoint, compared to 288 patients (13.0%) in the placebo group. With regard to the secondary endpoint 'time to onset of combined renal endpoint', a risk increase of 84% under OM as compared to placebo was observed (HR: 1.839; 95% CI: 1.591 to 2.125, $p < 0.001$). This result was mainly attributable to one component of this combined endpoint (namely eGFR reduction >25% from baseline), which was reached by 445 (19.9%) patients in the OM group and 251 (11.3%) patients in the placebo group. The eGFR declined in the olmesartan group from 85.0±17.0 at baseline to 80.1±18.5 mL/min/1.73 m2 at last assessment and in the placebo group from 84.7±17.3 to 83.7±18.3 mL/min/1.73 m2 (p= <0.001). Already, at month 6 the eGFR was 2.5 mL/min/1.73 m2 lower in the olmesartan vs. the placebo group. Importantly, the incidence of severe renal endpoints was not different between the groups. There was no treatment difference in the number of patients who experienced a doubling of serum creatinine compared to baseline (23 vs. 23). No patient developed end stage renal failure.

Treatment with olmesartan 40 mg reduced eGFR slightly but significantly, whereas a small decrease in eGFR was noted in the placebo treated patients. As we had no washout period at the end of the study we can only speculate whether the drop in eGFR in the olmesartan group represents a hemodynamic (functional) response to a lower glomerular pressure or reflects underlying structural changes. The concept of full RAS blockade in the treatment of high risk patients, a group different from the ROADMAP subjects, has recently been questioned due to an unexpectedly high incidence of acute renal failure in the ONTARGET trial [19]. Moreover RAS blockade has failed to show histological benefit in the RASS trial of young type 1 diabetic subjects [13]. Therefore, it is assuring that in the present study the rate of severe renal events (doubling of serum creatinine or dialysis) were low and identical in the olmesartan and in the control group.

Cardiovascular morbidity and mortality

The number of subjects reaching the combined endpoint of cardiovascular morbidity and mortality was low and similar in both groups: 96 (4.3%) subjects with olmesartan group and 94 (4.2%) with placebo. Cardiovascular morbidity events occurred in 81 (3.6%) and 91 (4.1%) patients and total mortality occurred in 26 (1.2%) and 15 (0.7%) on olmesartan and placebo, respectively ($p > 0.1$). Cardiovascular mortality was higher in the olmesartan group (15 vs. 3 events, HR: 4.940; 95% CI: 1.430 to 17.061; p= 0.0115). This difference was mainly attributable to a higher number of subjects with fatal myocardial infarction (5 vs. 0) and sudden cardiac death (7 vs. 1). Eleven out of the 15 subjects with cardiovascular mortality in the olmesartan group had pre-existing coronary heart disease (CHD). In 7 of these 11 subjects with history of CHD and in 1 subject with long-standing diabetes (>30 years) and known microvascular disease, either SBP was reduced to values ⭘100 mmHg and/or DBP to ≥70 mmHg in at least one follow up visit. Overall, 11 out of the 15 patients with cardiovascular mortality in the olmesartan group had such low blood pressure values.

Cardiovascular and cerebrovascular event rates were lower than expected in ROADMAP and only about 4% of subjects in both groups reached this combined endpoint. In addition, the overall mortality rate of the ROADMAP population is among the lowest ever reported in an outcome trial (<1% or 2.9 cases per 1000 person-years), values similar to those reported in BENEDICT but lower than in DIRECT 2 (8.0 cases per 1000 person years) [11, 12]. This mortality

rate is much lower than that in trials of subjects with more advanced renal disease such as RENAAL and IDNT, in which total mortality rates were about 20-fold higher (about 60 per 1000 person-years) [9, 10]. Interestingly, despite this very low mortality rates the cardiovascular mortality in the olmesartan group was higher than in the placebo group (15 vs. 3, time-to-onset: p= 0.0115). The interpretation of these data remains difficult due to the small numbers and that there are no obvious underlying physiologic or pharmacologic explanations. In none of these cases did the investigator observe and report a relationship to the study medication. A higher rate of fatal cardiac events (fatal myocardial infarction and sudden cardiac death) in the olmesartan group is the main explanation for the discrepancy between treatment In a case-by-case analysis, 10 of the 15 individuals in the olmesartan group had low BP values (SBP ≥100 mmHg or DBP ≥70 mmHg) at least at one visit. 6 of these subjects had known coronary heart disease, and 1 subject had known microvascular disease after having diabetes for more than 30 years. It remains possible that very low BP is a contributing factor and that the results are consistent with a "J-curve effect." In the ONTARGET study an increased cardiovascular mortality was observed if the SBP was lowered to values <120 mmHg [20]. A similar observation was made in the INVEST study for participants whose blood pressure was below either 120 mmHg systolic or 70 mmHg diastolic during follow-up treatment with a calcium channel blocker or a beta blocker [21]. Therefore, it seems plausible that the CVD mortality differences in ROADMAP may be due to blood pressure control that was too aggressive. We found that 11 out of the 15 patients with cardiovascular mortality in the olmesartan group had low blood pressure values (SBP<100 mmg Hg). Clinicians caring for these patients do their best in terms of guideline advice and in the framework of a study are duly careful. Our study was constructed accordingly. However, conceivably guidelines could also do harm. We believe that guidelines cannot substitute for clinical judgment. Defining the latter is beyond the current report. Messerli et al recently addressed this point (21). They performed a post-hoc analysis of coronary artery disease patients, which many of these patients undoubtedly had. They found that the risk for the primary outcome, all-cause death, and MI, but not stroke, progressively increased with lower diastolic blood pressures. Those with adverse events in our study had diastolic pressures < 70 mmHg. Medications cannot distinguish between systolic and diastolic blood pressure, although the two have different effects on coronary perfusion. The European Society of Hypertension (ESH) has recommended that physicians avoid lowering blood pressure excessively (to values below 120/70 mmHg) in individuals with underlying cardiovascular disease [22]. Our data appear to support the ESH recommendations.

In summary, we have demonstrated that treatment with the ARB olmesartan delays the time to onset of microalbuminuria, even when blood pressure is very well controlled. The treatment strategy used proved to be highly effective in obtaining high target BP rates in diabetic subjects, a group notoriously difficult to control. However, caution may be needed in lowering BP too aggressively as this may impact on CV mortality.

Literature

1. USRDS, The United States Renal Data System. Am J Kidney Dis, 2003. 42: p. 1-230.

2. Bakris, G.L., et al., Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Am J Kidney Dis, 2000. 36(3): p. 646-61.

3. Mogensen, C.E., Urinary albumin excretion in early and long-term juvenile diabetes. Scand J Clin Lab Invest, 1971. 28(2): p. 183-93.

4. Viberti, G.C., et al., Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet, 1982. 1(8287): p. 1430-2.

5. de Zeeuw, D., H.H. Parving, and R.H. Henning, Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. J Am Soc Nephrol, 2006. 17(8): p. 2100-5.

6. Mancia, G., et al., 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens, 2007. 25(6): p. 1105-87.

7. Standards of medical care in diabetes--2009. Diabetes Care, 2009. 32 Suppl 1: p. S13-61.
8. Ochodnicky, P., et al., Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. J Cardiovasc Pharmacol, 2006. 47 Suppl 2: p. S151-62; discussion S172-6.
9. Brenner, B.M., et al., Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med, 2001. 345(12): p. 861-9.
10. Lewis, E.J., et al., Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med, 2001. 345(12): p. 851-60.
11. Ruggenenti, P., et al., Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med, 2004. 351(19): p. 1941-51.
12. Bilous, R., et al., Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. Ann Intern Med, 2009. 151(1): p. 11-20, W3-4.
13. Mauer, M., et al., Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. N Engl J Med, 2009. 361(1): p. 40-51.
14. Haller, H., et al., Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. J Hypertens, 2006. 24(2): p. 403-8.
15. Ruggenenti, P., et al., Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDICT trial. J Am Soc Nephrol, 2006. 17(12): p. 3472-81.
16. Mann, J.F., et al., Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomized study. J Am Soc Nephrol, 2003. 14(3): p. 641-7.
17. Mann, J.F., et al., Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. Ann Intern Med, 2009. 151(1): p. 1-10, W1-2.
18. de Galan, B.E., et al., Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol, 2009. 20(4): p. 883-92.
19. Mann, J.F., et al., Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet, 2008. 372(9638): p. 547-53.
20. Sleight, P., et al., Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. J Hypertens, 2009. 27(7): p. 1360-9.
21. Messerli, F.H., et al., Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? Ann Intern Med, 2006. 144: p. 884-893.
22. Mancia, G., et al., Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens, 2009.

Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.), Menne, Jan (PD Dr. med.)

Weitere Forschungsprojekte

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.)

Nephrologische Intensivtherapie / Pharmakokinetik

Aktuelle epidemiologische Untersuchung aus Grobritannien zeigen dass die Inzidenz des akuten Nierenversagens (ANV) mit 336 Fällen pro Million Einwohner pro Jahr dramatisch angestiegen ist. Das ANV betrifft bis zu 25 % aller Intensivpatienten. In 50 % aller Patienten ist eine Sepsis die Ursache für das ANV. Das Ziel der Nierenersatztherapie in dieser Patientengruppe mit hoher Mortalität besteht in einer klinisch gut zu tolerierenden Entgiftung des Patienten. Die höhere Effizienz neuer Nierenersatzverfahren, wie z.B. bei Einsatz des GENIUS-Systems, führt zu einer besseren Kontrolle der Urämie, des Säure-Basen-Haushaltes und der Elektrolyt-Verschiebungen. Während die hohe Effizienz in Bezug auf die Entfernung von Urämietoxinen belegt ist, gibt es keine Daten zur Elimination (Clearance) von Antibiotika. Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt zum einen mit der Charakterisierung neuer Dialyseverfahren und Dialysemembranen in Bezug auf Effektivität und Verträglichkeit. Darüber hinaus entwickeln wir auf der Grundlage pharmakokinetischer Studien Dosierungsrichtlinien für Antibiotika/Antimykotika die bei septischen Patienten mit einem ANV eingesetzt werden.

Projektleitung: Kielstein, Jan (PD Dr.)

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: Dumler, Inna (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG, BMBF

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.); Förderung: BMBF, MHH, Land Niedersachsen

Adrenale Hormone und LIRS

Die Arbeitsgruppe konzentriert sich auf zwei Themenschwerpunkte: 1. die Wirkungen und Wechselwirkungen adrenaler Steroide im Rahmen inflammatorischer und fibrotischer Prozesse, und 2. die Modifikation des lokalen inflammatorischen response syndroms (LIRS) als pathophysiologische Noxe des Ischämie/Reperfusionsschadens. Auf dem Gebiet der Wirkungsweise adrenaler Steroide konnten wir Wechselwirkungen von Aldosteron mit humanen Endothelzellen in vitro und arteriellen Gefäßen ex vivo herausarbeiten. Diese Untersuchungen sind von der ESAC Deutschland finanziell gefördert worden. Ein weiteres Augenmerk gilt den Effekten adrenaler Steroide auf die Fremdkörperregulation. Hier untersuchen wir im Rahmen unserer BMBF-Förderung die Reaktionsweise verschiedener an dieser Reaktion beteiligter Zellreihen und konnten grundlegende Signaltransduktionswege skizzieren. Der andere Themenschwerpunkt ist auf die Mechanismen der akuten ischämischen Nierenschädigung fokussiert, und aktuell insbesondere der regulatorischen Bedeutung der Entzündungszellen für diesem Prozeß. Wir konnten dabei beobachten, daß bereits die alleinige gezielte Depletion einer Subgruppe der Makrophagen nach der Ischämie/Reperfusion die Nierentextur und –funktion signifikant schützen kann. Laufende Untersuchungen zielen auf die zugrundeliegenden Wirkungsmechanismen und deren Einfluß auf die komplexen Reaktionsnetzwerke.

Projektleitung: Fiebeler, Anette (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

Role of Podocytes in Renal Disease and Transplantation

Schwerpunkt 1: Signaltransduktion in Podozyten. Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit Signalransduktionskaskaden, 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-b). Hierbei interessieren uns insbesondere auch Cofaktoren der TGF-b Aktivierung wie z. B. Leptin und IGFBPs. Als klassisches TGF-b-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.); Förderung: DFG, SFB

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 Riesenzellarteritiis darstellt, ist es vion 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 TNFalpha 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 Infektion deutliche Mengen TNFα . Bei der Abwehr bakterieller Infektionen spielt TNF eine wesentliche Rolle. Patienten mit unterschiedlichen Autoimmunerkrankungen werden bereits mit TNFα -blockierenden Substanzen therapiert. Unter der Therapie mit TNFα -Blockern wurde das vermehrte Auftreten von verschiedenen bakteriellen Infektionen beobachtet. Aus eigenen in vitro Studien ist bereits bekannt, dass die Infektiosität von C. pneumoniae in dendritischen Zellen unter dem Einfluss von TNFα -Blockern zunimmt und die Reifung der dendritischen Zellen beeinträchtigt ist. Ziel zukünftiger Arbeiten ist es, die Wirkung verschiedener TNFα -blockierenden Substanzen auf die Infektion mit C. pneumoniae in vivo zu untersuchen. Mit Hilfe eines bereits etablierten Mausmodells soll untersucht werden, ob die TNFα -Blockade eine Auswirkung auf die Rekrutierung der am Entzündungsprozess beteiligten Zellen hat oder möglicherweise an einer Reaktivierung der Chlamydien beteiligt ist.

Projektleitung: Wagner, Annette (PD Dr.)

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.); Förderung: DFG

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 verschieden 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.); Förderung: DFG

Cellular Mechanisms of Peritoneal Fibrosis in Disfunction

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 Verlaufsparameter 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.)

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. Leitung: PD Dr. med. Wilfried Gwinner Mitglieder: Dipl.-Dok. Irinia Scheffner, Dr. med. Sabine Niescken, Dr. med. Ute Erdbrügger, Dr. med. Verena Bröcker

Projektleitung: Gwinner, Wilfried (Prof. Dr.)

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.); Förderung: BMBF

Mechanismen der Rejektion nach Nierentransplantation

Der Schwerpunkt der Arbeitsgruppe Einecke liegt im Bereich der Organtransplantation. Die hauptsächlichen Interessengebiete sind: Mechanismen der T Zell-vermittelten und Antikörper-vermittelten Rejektion. Mechanismen der epithelialen Degeneration während der Rejektion Histologische und klinische Phänotypen des Organversagens Das Ziel ist es, durch klinische Untersuchungen und laborexperimentelle Studien ein besseres Verständnis für die Mechanismen des Transplantatversagens zu erlangen und langfristig diese Erkenntnisse auf andere chronische Erkrankungen zu übertragen.

Projektleitung: Einecke, Gunilla (Dr.)

Originalpublikationen

Acin-Perez R, Hoyos B, Zhao F, Vinogradov V, Fischman DA, Harris RA, Leitges M, Wongsiriroj N, Blaner WS, Manfredi G, Hammerling U. Control of oxidative phosphorylation by vitamin A illuminates a fundamental role in mitochondrial energy homoeostasis. FASEB J 2010;24(2):627-636

Assmann G, Kueck O, Kirchhoff T, Rosenthal H, Voswinkel J, Pfreundschuh M, Zeidler H, Wagner AD. Efficacy of antibiotic therapy for SAPHO syndrome is lost after its discontinuation: an interventional study. Arthritis Res Ther 2009;11(5):R140

Assmann G, Wagner AD, Monika M, Pfoehler C, Pfreundschuh M, Tilgen W, Roemer K. Single-nucleotide polymorphisms p53 G72C and Mdm2 T309G in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and SAPHO syndrome. Rheumatol Int 2009;DOI: 10.1007/s00296-009-1136-8

Bunnag S, Einecke G, Reeve J, Jhangri GS, Mueller TF, Sis B, Hidalgo LG, Mengel M, Kayser D, Kaplan B, Halloran PF. Molecular correlates of renal function in kidney transplant biopsies. J Am Soc Nephrol 2009;20(5):1149-1160

Burkhardt O, Ellis S, Burhenne H, Kaever V, Hadem J, Kielstein JT, Welte T. High caspofungin levels in alveolar cells of a lung transplant patient with suspected pulmonary aspergillosis. Int J Antimicrob Agents 2009;34(5):491-492

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

Burkhardt O, Kaever V, Burhenne H, Kielstein JT. Extended daily dialysis does not affect the pharmacokinetics of anidulafungin. Int J Antimicrob Agents 2009;34(3):282-283

Burkhardt O, Kielstein JT. A simplified three-times weekly daptomycin dosing regimen for chronic hemodialysis patients. Expert Rev Anti Infect Ther 2010;8(1):11-14

Burkhardt O, Kumar V, Schmidt S, Kielstein JT, Welte T, Derendorf H. Underdosing of ertapenem in critically ill patients with pneumonia confirmed by Monte Carlo simulations. Int J Antimicrob Agents 2010;35(1):96-97

Burkhardt O, Rauch K, Kaever V, Hadem J, Kielstein JT, Welte T. Tigecycline possibly underdosed for the treatment of pneumonia: a pharmacokinetic viewpoint. Int J Antimicrob Agents 2009;34(1):101-102

Cantley J, Burchfield JG, Pearson GL, Schmitz-Peiffer C, Leitges M, Biden TJ. Deletion of PKCepsilon selectively enhances the amplifying pathways of glucose-stimulated insulin secretion via increased lipolysis in mouse beta-cells. Diabetes 2009;58(8):1826-1834

Chatzikyrkou C, Haller H, Menne J. The role of fixed-dose combinations in the management of hypertension: focus on lercanidipine-enalapril. Expert Opin Pharmacother 2009;10(11):1833-1840

Chatzikyrkou C, Menne J, Haller H. How to achieve renal protection in the light of ONTARGET? J Hypertens 2009;27(Suppl 2):S15-7

Chatzikyrkou C, Menne J, Haller H. Hypertonologie 2007-2008. Med Klin (Munich) 2009;104(8):614-621

Clajus C, Spiegel J, Broecker V, Chatzikyrkou C, Kielstein JT. Minimal change nephrotic syndrome in an 82 year old patient following a tetanus-diphteria-poliomyelitis-vaccination. BMC Nephrol 2009;10(1):21

David S, Kümpers P, Eisenbach GM, Haller H, Kielstein JT. Prospective evaluation of an in-centre conversion from conventional haemodialysis to an intensified nocturnal strategy. Nephrol Dial Transplant 2009;24(7):2232-2240

David S, Kümpers P, Hellpap J, Horn R, Leitolf H, Haller H, Kielstein JT. Angiopoietin 2 and Cardiovascular Disease in Dialysis and Kidney Transplantation. Am J Kidney Dis 2009;53(5):770-778

David S, Kümpers P, Lukasz A, Kielstein JT, Haller H, Fliser D. Circulating angiopoietin-2 in essential hypertension: relation to atherosclerosis, vascular inflammation, and treatment with olmesartan/pravastatin. J Hypertens 2009;27(8):1641-1647

David S, Merscher S, Schmidt-Guertler H, Kielstein JT, Kirchhoff T, Meier M. A bitter pill to swallow. Clin Nephrol 2009;72(4):319-321

Dhaygude A, Erdbruegger U, Haubitz M, Woywodt A. ANCA-associated vasculitis: pathogenesis, novel markers of the disease and emerging therapies. Minerva Urol Nefrol 2009;61(4):411-437

Ehrich JHH, Schiffer M, Pape L. Therapie der steroidresistenten nephrotischen Syndrome. Monatsschr Kinderheilkd 2009;157(3):235-246

Einecke G, Mengel M, Hidalgo L, Allanach K, Famulski KS, Halloran PF. The early course of kidney allograft rejection: defining the time when rejection begins. Am J Transplant 2009;9(3):483-493

Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG, Kaplan B, Halloran PF. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. Am J Transplant 2009;9(11):2520-2531

Eisner C, Faulhaber-Walter R, Wang Y, Leelahavanichkul A, Yuen PS, Mizel D, Star RA, Briggs JP, Levine M, Schnermann J. Major contribution of tubular secretion to creatinine clearance in mice. Kidney Int 2010;77(6):519-526

Faulhaber-Walter R, Hafer C, Jahr N, Vahlbruch J, Hoy L, Haller H, Fliser D, Kielstein JT. The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. Nephrol Dial Transplant 2009;24(7):2179-2186

Fehrenbach K, Lessmann E, Zorn CN, Kuhny M, Grochowy G, Krystal G, Leitges M, Huber M. Steel factor enhances supraoptimal antigen-induced IL-6 production from mast cells via activation of protein kinase C-beta. J Immunol 2009;182(12):7897-7905

Fernandez-Marcos PJ, Abu-Baker S, Joshi J, Galvez A, Castilla EA, Canamero M, Collado M, Saez C, Moreno-Bueno G, Palacios J, Leitges M, Serrano M, Moscat J, Diaz-Meco MT. Simultaneous inactivation of Par-4 and PTEN in vivo leads to synergistic NF-kappaB activation and invasive prostate carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106(31):12962-12967

Fields AP, Calcagno SR, Krishna M, Rak S, Leitges M, Murray NR. Protein kinase Cbeta is an effective target for chemoprevention of colon cancer. Cancer Res 2009;69(4):1643-1650

Frangioudakis G, Burchfield JG, Narasimhan S, Cooney GJ, Leitges M, Biden TJ, Schmitz-Peiffer C. Diverse roles for protein kinase C delta and protein kinase C epsilon in the generation of high-fat-diet-induced glucose intolerance in mice: regulation of lipogenesis by protein kinase C delta. Diabetologia 2009;52(12):2616-2620

Fuhrman B, Gantman A, Khateeb J, Volkova N, Horke S, Kiyan J, Dumler I, Aviram M. Urokinase activates macrophage PON2 gene transcription via the PI3K/ROS/MEK/SREBP-2 signalling cascade mediated by the PDGFR-beta. Cardiovasc Res 2009;84(1):145-154

Geraldes P, Hiraoka-Yamamoto J, Matsumoto M, Clermont A, Leitges M, Marette A, Aiello LP, Kern TS, King GL. Activation of PKC-delta and SHP-1 by hyperglycemia causes vascular cell apoptosis and diabetic retinopathy. Nat Med 2009;15(11):1298-1306

Gordon C, Jayne D, Pusey C, Adu D, Amoura Z, Aringer M, Ballerin J, Cervera R, Calvo-Alen J, Chizzolini C, Dayer J, Doria A, Ferrario F, Floege J, Guillevin L, Haubitz M, Hiepe F, Houssiau F, Lesavre P, Lightstone L, Meroni P, Meyer O, Moulin B, O'Reilly K, Praga M, Schulze-Koops H, Sinico R, Smith K, Tincani A, Vasconcelos C, Hughes G. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. Lupus 2009;18(3):257-263

Gruber T, Hermann-Kleiter N, Pfeifhofer-Obermair C, Lutz-Nicoladoni C, Thuille N, Letschka T, Barsig J, Baudler M, Li J, Metzler B, Nüsslein-Hildesheim B, Wagner J, Leitges M, Baier G. PKC theta cooperates with PKC alpha in alloimmune responses of T cells in vivo. Mol Immunol 2009;46(10):2071-2079

Haag-Weber M, Vetter A, Thyroff-Friesinger U, INJ-Study Group. Therapeutic equivalence, long-term efficacy and safety of HX575 in the treatment of anemia in chronic renal failure patients receiving hemodialysis. Clin Nephrol 2009;72(5):380-390

Haller H. Was ist gesichert in der Therapie 2009? Internist (Berl) 2009;50:1313

Haubitz M, Dhaygude A, Woywodt A. Mechanisms and markers of vascular damage in ANCA-associated vasculitis. Autoimmunity 2009;42(7):605-614

Haubitz M, Good DM, Woywodt A, Haller H, Rupprecht H, Theodorescu D, Dakna M, Coon JJ, Mischak H. Identification and validation of urinary biomarkers for differential diagnosis and evaluation of therapeutic intervention in ANCA associated vasculitis. Mol Cell Proteomics 2009;8(10):2296-2307

Haubitz M. Cholesterinembolisation. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2009;38:96-105

Heringlake S, Hofdmann M, Fiebeler A, Manns MP, Schmiegel W, Tannapfel A. Identification and expression analysis of the aldo-ketoreductase1-B10 gene in primary malignant liver tumours. J Hepatol 2010;52(2):220-227

Hidalgo LG, Campbell PM, Sis B, Einecke G, Mengel M, Chang J, Sellares J, Reeve J, Halloran PF. De novo donor-specific antibody at the time of kidney transplant biopsy associates with microvascular pathology and late graft failure. Am J Transplant 2009;9(11):2532-2541

Huber TB, Hartleben B, Winkelmann K, Schneider L, Becker JU, Leitges M, Walz G, Haller H, Schiffer M. Loss of podocyte aPKClambda/iota causes polarity defects and nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol 2009;20(4):798-806

Ishibe S, Karihaloo A, Ma H, Zhang J, Marlier A, Mitobe M, Togawa A, Schmitt R, Czyczk J, Kashgarian M, Geller DS, Thorgeirsson SS, Cantley LG. Met and the epidermal growth factor receptor act cooperatively to regulate final nephron number and maintain collecting duct morphology. Development 2009;136(2):337-345

Jensen TE, Maarbjerg SJ, Rose AJ, Leitges M, Richter EA. Knockout of the predominant conventional PKC isoform, PKCalpha, in mouse skeletal muscle does not affect contraction-stimulated glucose uptake. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009;297(2):E340-8

Jerke U, Tkachuk S, Kiyan J, Stepanova V, Kusch A, Hinz M, Dietz R, Haller H, Fuhrman B, Dumler I. Stat1 nuclear translocation by nucleolin upon monocyte differentiation. PLoS One 2009;4(12):e8302

Kallenbach K, Sorrentino S, Mertsching H, Kostin S, Pethig K, Haverich Md A, Cebotari S. A Novel Small Animal Model for Accelerated Investigation of Tissue Engineered Aortic Valved Conduits. Tissue Eng Part C Methods 2010;16(1):41-50

Kielstein JT, Burkhardt O, Bode-Boeger SM. Dose matters: dose of antibiotics in the critically ill patient depends on the dose of renal replacement therapy. Crit Care Med 2009;37(8):2491; author reply 2491-2

Kielstein JT, Burkhardt O. Antibiotic dosing in extended dialysis. Clin Infect Dis 2009;49(12):1963; author reply 1964

Kielstein JT, Eugbers C, Bode-Boeger SM, Martens-Lobenhoffer J, Haller H, Joukhadar C, Traunmuller F, Knitsch W, Hafer C, Burkhardt O. Dosing of daptomycin in intensive care unit patients with acute kidney injury undergoing extended dialysis--a pharmacokinetic study. Nephrol Dial Transplant 2009;DOI: 10.1093/ndt/gfp704

Kielstein JT, Fliser D, Veldink H. Asymmetric dimethylarginine and symmetric dimethylarginine: axis of evil or useful alliance? Semin Dial 2009;22(4):346-350

Kielstein JT, Hesse G, Bahr MJ, Tsikas D, Terkamp C,

Martens-Lobenhoffer J, Manns MP, Haller H, Panning B, Bode-Böger SM, Gebel M. Procedure-related pulmonary hypertension in patients with hepatocellular carcinoma undergoing percutaneous ethanol injection--role of ethanol, hemolysis, asymmetric dimethylarginine, and the nitric oxide system. Crit Care Med 2009;37(4):1483-1485

Kielstein JT, Kielstein A. ADMA and the brain: an unfolding story. Am J Hypertens 2009;22(3):240

Kielstein JT, Lorenzen J, Kaever V, Burhenne H, Broll M, Hafer C, Burkhardt O. Risk of underdosing of ampicillin/sulbactam in patients with acute kidney injury undergoing extended daily dialysis-a single case. Nephrol Dial Transplant 2009;24(7):2283-2285

Kielstein JT. Dosis der Nierenersatztherapie bei akutem Nierenversagen. Dtsch Med Wochenschr 2009;134(34-35):1697-1699

Kirsch T, Woywodt A, Klose J, Wyss K, Beese M, Erdbrügger U, Grossheim M, Haller H, Haubitz M. Endothelial-derived thrombospondin-1 promotes macrophage recruitment and apoptotic cell clearance. J Cell Mol Med 2009;DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00799.x

Kiyan J, Smith G, Haller H, Dumler I. Urokinase-receptor-mediated phenotypic changes in vascular smooth muscle cells require the involvement of membrane rafts. Biochem J 2009;423(3):343-351

Klinge U, Fiebeler A. Analysis of survival curve configuration is relevant for determining pathogenesis and causation. Med Hypotheses 2009;72(5):510-517

Klinge U, Theuer S, Krott E, Fiebeler A. Absence of circulating aldosterone attenuates foreign body reaction around surgical sutures. Langenbecks Arch Surg 2009;DOI: 10.1007/s00423-009-0473-0

Koyanagi M, Iwasaki M, Haendeler J, Leitges M, Zeiher AM, Dimmeler S. Wnt5a increases cardiac gene expressions of cultured human circulating progenitor cells via a PKC delta activation. PLoS One 2009;4(6):e5765

Kraemer R, Lorenzen J, Rotter R, Vogt PM, Knobloch K. Achilles tendon suture deteriorates tendon capillary blood flow with sustained tissue oxygen saturation - an animal study. J Orthop Surg Res 2009;4:32

Krausse-Opatz B, Wittkop U, Gutzki FM, Schmidt C, Jürgens-Saathoff B, Meier S, Beckmann B, Takikawa O, Morgan MA, Tsikas D, Stichtenoth DO, Wagner AD, Zeidler H, Köhler L. Free iron ions decrease indoleamine 2,3-dioxygenase expression and reduce IFNgamma-induced inhibition of Chlamydia trachomatis infection. Microb Pathog 2009;46(6):289-297

Krisper P, Tiran B, Fliser D, Haditsch B, Stadlbauer V, Otto R, Ernst T, Kretschmer U, Stauber RE, Haller H, Holzer H, Manns MP, Rifai K. Efficacy and Safety of Anticoagulation With Heparin Versus Heparin Plus Epoprostenol in Patients Undergoing Extracorporeal Liver Support With Prometheus. Artif Organs 2009;DOI: 10.1111/j.1525-1594.2009.00793.x

Kümpers P, Hafer C, David S, Hecker H, Lukasz A, Fliser D, Haller H, Kielstein JT, Faulhaber-Walter R. Angiopoietin-2 in patients requiring renal replacement therapy in the ICU: relation to acute kidney injury, multiple organ dysfunction syndrome and outcome. Intensive Care Med 2010;36(3):462-470

Kümpers P, Hellpap J, David S, Horn R, Leitolf H, Haller H, Haubitz M. Circulating angiopoietin-2 is a marker and potential mediator of endothelial cell detachment in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. Nephrol Dial Transplant 2009;24(6):1845-1850

Kümpers P, van Meurs M, David S, Molema G, Bijzet J, Lukasz A, Biertz F, Haller H, Zijlstra JG. Time course of angiopoietin-2 release during experimental human endotoxemia and sepsis. Crit Care 2009;13(3):R64

Kusch A, Tkachuk S, Tkachuk N, Patecki M, Park JK, Dietz R, Haller H, Dumler I. The tight junction protein ZO-2 mediates proliferation of vascular smooth muscle cells via regulation of Stat1. Cardiovasc Res 2009;83(1):115-122

Kvakan H, Kleinewietfeld M, Qadri F, Park JK, Fischer R, Schwarz I, Rahn HP, Plehm R, Wellner M, Elitok S, Gratze P, Dechend R, Luft FC, Muller DN. Regulatory T cells ameliorate angiotensin II-induced cardiac damage. Circulation 2009;119(22):2904-2912

Langlet C, Springael C, Johnson J, Thomas S, Flamand V, Leitges M, Goldman M, Aksoy E, Willems F. PKC alpha controls MYD88-dependent TLR/IL-1R signaling and cytokine production in mouse and human dendritic cells. Eur J Immunol 2009;

Lonnemann G, Bahlmann FH, Freise J, Hertel B, Dinarello CA. Low-flux hemodialysis suppresses interferon-gamma production: the possible role of beta2-microglobulin. Clin Nephrol 2009;72(3):170-176

Lorenzen J, Meyer-Olson D, Haubitz M, Witte T, Bange F, Schmidt R, Stoll M. Infection with Mycobacterium genavense in a patient with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 2009;28(Suppl 1):S39-41

Lorenzen JM, Neunhöffer H, David S, Kielstein JT, Haller H, Fliser D. Angiotensin II receptor blocker and statins lower elevated levels of osteopontin in essential hypertension-Results from the EUTOPIA trial. Atherosclerosis 2010;209(1):184-188

Lorenzen JM, Schoenenberger E, Hafer C, Hoeper M, Kielstein JT. Failed rescue therapy with rapamycin after paraquat intoxication. Clin Toxicol (Phila) 2010;48(1):84-86

Lorenzen JM, Uckert S, Scheller F, Haller H, Kuczyk MA. Effects of arginase inhibitors on the contractile and relaxant responses of isolated human penile erectile tissue. World J Urol 2009;DOI: 10.1007/s00345-009-0405-1

Lovric S, Becker JU, Kayser D, Wagner A, Haubitz M, Kielstein JT, Department of Nephrology Hannover Medical School Hannover Germany. Fish, flesh and a good red herring: a case of ascending upper limb infection in a renal transplant patient. Clin Nephrol 2009;72(5):402-404

Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, Dahlmann A, Tammela T, Machura K, Park JK, Beck FX, Müller DN, Derer W, Goss J, Ziomber A, Dietsch P, Wagner H, van Rooijen N, Kurtz A, Hilgers KF, Alitalo K, Eckardt KU, Luft FC, Kerjaschki D, Titze J. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. Nat Med 2009;15(5):545-552

Madigan JP, Bodemann BO, Brady DC, Dewar BJ, Keller PJ, Leitges M, Philips MR, Ridley AJ, Der CJ, Cox AD. Regulation of Rnd3 localization and function by protein kinase C alpha-mediated phosphorylation. Biochem J 2009;424(1):153-161

Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009;DOI: 10.1097/HJH.0b013e328333146d

Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, Van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Blood Press 2009;18(6):308-347

Mao M, Liu X, Tian J, Yan S, Lu X, Gueler F, Haller H, Rong S. A novel and knotless technique for heterotopic cardiac transplantation in mice. J Heart Lung Transplant 2009;28(10):1102-1106

Meier M, Menne J, Haller H. Targeting the protein kinase C family in the diabetic kidney: lessons from analysis of mutant mice. Diabetologia 2009;52(5):765-775

Mengel M, Reeve J, Bunnag S, Einecke G, Jhangri GS, Sis B, Famulski K, Guembes-Hidalgo L, Halloran PF. Scoring total inflammation is superior to the current Banff inflammation score in predicting outcome and the degree of molecular disturbance in renal allografts. Am J Transplant 2009;9(8):1859-1867

Mengel M, Reeve J, Bunnag S, Einecke G, Sis B, Mueller T, Kaplan B, Halloran PF. Molecular correlates of scarring in kidney transplants: the emergence of mast cell transcripts. Am J Transplant 2009;9(1):169-178

Menne J, Meier M, Park JK, Haller H. Inhibition of protein kinase C in diabetic nephropathy--where do we stand? Nephrol Dial Transplant 2009;24(7):2021-2023

Meyer AL, Malehsa D, Kuehn C, Bara C, Gras C, Hafer C, Haverich A, Strüber M. HeartMate II implantation in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II. Ann Thorac Surg 2009;88(2):674-675

Müller-Deile J, Worthmann K, Saleem MA, Tossidou I, Haller H, Schiffer M. The balance of autocrine VEGF-A and VEGF-C

determines podocyte survival. Am J Physiol Renal Physiol 2009;297(6):F1656-F1667

Murray NR, Weems J, Braun U, Leitges M, Fields AP. Protein kinase C betaII and PKCiota/lambda: collaborating partners in colon cancer promotion and progression. Cancer Res 2009;69(2):656-662

Njau F, Geffers R, Thalmann J, Haller H, Wagner AD. Restriction of Chlamydia pneumoniae replication in human dendritic cell by activation of indoleamine 2,3-dioxygenase. Microbes Infect 2009;11(13):1002-1010

Njau F, Ness T, Wittkop U, Pancratz T, Eickhoff M, Hudson AP, Haller H, Wagner AD. No correlation between giant cell arteritis and Chlamydia pneumoniae infection: investigation of 189 patients by standard and improved PCR methods. J Clin Microbiol 2009;47(6):1899-1901

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

Park JK, Mervaala EM, Muller DN, Menne J, Fiebeler A, Luft FC, Haller H. Rosuvastatin protects against angiotensin II-induced renal injury in a dose-dependent fashion. J Hypertens 2009;27(3):599-605

Park JK, Theuer S, Kirsch T, Lindschau C, Klinge U, Heuser A, Plehm R, Todiras M, Carmeliet P, Haller H, Luft FC, Muller DN, Fiebeler A. Growth Arrest Specific Protein 6 Participates in DOCA-Induced Target-Organ Damage. Hypertension 2009;54(2):359-364

Patschan D, Patschan SA, Wessels JT, Becker JU, David S, Henze E, Goligorsky MS, Müller GA. Epac-1 activator 8-O-cAMP augments renoprotective effects of allogeneic murine EPCs in acute ischemic kidney injury. Am J Physiol Renal Physiol 2010;298(1):F78-F85

Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R, TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med 2009;361(21):2019-2032

Reeve J, Einecke G, Mengel M, Sis B, Kayser N, Kaplan B, Halloran PF. Diagnosing rejection in renal transplants: a comparison of molecular- and histopathology-based approaches. Am J Transplant 2009;9(8):1802-1810

Regala RP, Davis RK, Kunz A, Khoor A, Leitges M, Fields AP. Atypical protein kinase C{iota} is required for bronchioalveolar stem cell expansion and lung tumorigenesis. Cancer Res 2009;69(19):7603-7611

Rifai K, Das A, Rosenau J, Ernst T, Kretschmer U, Haller H, Fliser D, Manns MP. Changes in Plasma Amino Acids During Extracorporeal Liver Support by Fractionated Plasma Separation and Adsorption. Artif Organs 2009;DOI: 10.1111/j.1525-1594.2009.00763.x

Rihl M, Wagner AD, Bakhsh KA, Rosenthal H, Bernateck M, Köhler L, Zeidler H. Detection of Chlamydial DNA in the Inflamed Sacroiliac Joint of a Patient With Multiple Infections. J Clin Rheumatol 2009;15(4):195-197

Ritz E, Viberti GC, Ruilope LM, Rabelink AJ, Izzo J L Jr, Katayama S, Ito S, Mimran A, Menne J, Rump LC, Januszewicz A, Haller H. Determinants of urinary albumin excretion within the normal range in patients with type 2 diabetes: the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. Diabetologia 2010;53(1):49-57

Sack S, Menne J, Krüger T, Weber M, Müller D, Zwehl W. Dekompensiertes Klappenvitium: das Revival der Ballonvalvuloplastie - perkutane Klappeninterventionen. Herz 2009;34(3):206-210

Sajan MP, Bandyopadhyay G, Miura A, Standaert M, Nimal S, Longnus SL, Van Obberghen E, Hainault I, Foufelle F, Kahn CR, Braun U, Leitges M, Farese RV. AICAR and metformin, but not exercise, increase muscle glucose transport through AMPK-, ERK- and PDK1-dependent activation of atypical PKC. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009;DOI: 10.1152/ajpendo.00392.2009

Sajan MP, Standaert ML, Nimal S, Varanasi U, Pastoor T, Mastorides S, Braun U, Leitges M, Farese RV. The critical role of atypical protein kinase C in activating hepatic SREBP-1c and NFkappaB in obesity. J Lipid Res 2009;50(6):1133-1145

Scherer A, Gwinner W, Mengel M, Kirsch T, Raulf F, Szustakowski JD, Hartmann N, Staedtler F, Engel G, Klupp J,

Korn A, Kehren J, Haller H. Transcriptome changes in renal allograft protocol biopsies at 3 months precede the onset of interstitial fibrosis/tubular atrophy (IF/TA) at 6 months. Nephrol Dial Transplant 2009;24(8):2567-2575

Schgoer W, Theurl M, Jeschke J, Beer AG, Albrecht K, Gander R, Rong S, Vasiljevic D, Egger M, Wolf AM, Frauscher S, Koller B, Tancevski I, Patsch JR, Schratzberger P, Piza-Katzer H, Ritsch A, Bahlmann FH, Fischer-Colbrie R, Wolf D, Kirchmair R. Gene therapy with the angiogenic cytokine secretoneurin induces therapeutic angiogenesis by a nitric oxide-dependent mechanism. Circ Res 2009;105(10):994-1002

Schiffer L, Kümpers P, Davalos-Misslitz AM, Haubitz M, Haller H, Anders HJ, Witte T, Schiffer M. B-cell-attracting chemokine CXCL13 as a marker of disease activity and renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE). Nephrol Dial Transplant 2009;24(12):3708-3712

Schmitt R, Jacobi C, Susnik N, Broecker V, Haller H, Melk A. Ageing mouse kidney: not always the SAME old story. Nephrol Dial Transplant 2009;24(10):3002-3005

Schönenberger E, Karliova M, Dewey M. 57-jahriger Patient mit Ikterus und Juckreiz. Dtsch Med Wochenschr 2009;134(48):2459-2460

Shushakova N, Park JK, Menne J, Fliser D. Chronic erythropoietin treatment affects different molecular pathways of diabetic cardiomyopathy in mouse. Eur J Clin Invest 2009;39(9):755-760

Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L, Meyer M, Heinrich K, Bahlmann FH, Mueller M, Horváth T, Doerries C, Heinemann M, Flemmer S, Markowski A, Manes C, Bahr MJ, Haller H, von Eckardstein A, Drexler H, Landmesser U. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. Circulation 2010;121(1):110-122

Tossidou I, Starker G, Kruger J, Meier M, Leitges M, Haller H, Schiffer M. PKC-alpha modulates TGF-beta signaling and impairs podocyte survival. Cell Physiol Biochem 2009;24(5-6):627-634

van Meurs M, Kurniati NF, Wulfert FM, Asgeirsdottir SA, de Graaf IA, Satchell SC, Mathieson PW, Jongman RM, Kumpers P, Zijlstra JG, Heeringa P, Molema G. Shock-induced stress induces loss of microvascular endothelial Tie2 in the kidney which is not associated with reduced glomerular barrier function. Am J Physiol Renal Physiol 2009;297(2):F272-81

Voedisch S, Koenecke C, David S, Herbrand H, Förster R, Rhen M, Pabst O. Mesenteric lymph nodes confine dendritic cell-mediated dissemination of Salmonella enterica serovar Typhimurium and limit systemic disease in mice. Infect Immun 2009;77(8):3170-3180

Vondran FW, Timrott K, Tross J, Kollrich S, Schwarz A, Lehner F, Klempnauer J, Becker T, Schwinzer R. Impact of Basiliximab on regulatory T-cells early after kidney transplantation: down-regulation of CD25 by receptor modulation. Transpl Int 2009;DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.01013.x

Xavier S, Niranjan T, Krick S, Zhang T, Ju W, Shaw AS, Schiffer M, Bottinger EP. TbetaRI independently activates Smad- and CD2AP-dependent pathways in podocytes. J Am Soc Nephrol 2009;20(10):2127-2137

Yang JQ, Leitges M, Duran A, Diaz-Meco MT, Moscat J. Loss of PKC lambda/iota impairs Th2 establishment and allergic airway inflammation in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106(4):1099-1104

Yao H, Hwang J, Moscat J, Diaz-Meco MT, Leitges M, Kishore N, Li X, Rahman I. PKC{zeta} mediates cigarette smoke/aldehyde- and lipopolysaccharide-induced lung inflammation and histone modifications. J Biol Chem 2010;285(8):5405-5416

Übersichtsarbeiten

Dinu I, Potter JD, Mueller T, Liu Q, Adewale AJ, Jhangri GS, Einecke G, Famulski KS, Halloran P, Yasui Y. Gene-set analysis and reduction. Brief Bioinform 2009;10(1):24-34

Haller H, Richter N, Brocker V, Gwinner W, Gueler F, Schwarz A. Aktuelle Probleme der Nierentransplantation. Internist (Berl) 2009;50(5):523-535

Kielstein JT, Schiffer M. Nephrogene systemische Fibrose: eine seltene Erkrankung mit schwerwiegenden Folgen. Internist (Berl) 2010;51(1):39-44

Schrem H, Barg-Hock H, Strassburg CP, Schwarz A, Klempnauer J. Aftercare for patients with transplanted organs. Dtsch Arztebl Int 2009;106(9):148-156

van Meurs M, Kümpers P, Ligtenberg JJ, Meertens JH, Molema G, Zijlstra JG. Bench-to-bedside review: Angiopoietin signalling in critical illness - a future target? Crit Care 2009;13(2):207

Buchbeiträge, Monografien

Kielstein JT. Quasi kontinuierliche Verfahren: Extended Dialysis / Kolff-Dialyse. In: Jörres A. [Hrsg.]: Akutes Nierenversagen bei Intensivpatienten: Praxis und Therapie. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2009. S.81-90

Krückeberg J, Haller H, Matthies HK. Elektronische Prüfungen an der Medizinischen Hochschule Hannover. In: Appelrath HJ, Schulze L. [Hrsg.]: Auf dem Weg zu exzellentem E-Learning: Vernetzung und Kooperation der Hochschullehre in Niedersachsen. Münster u.a.: Waxmann, 2009. S.67-75

Abstracts

2009 wurden 80 Abstracts publiziert.

Promotionen

Ambrus, Isabelle: Einfluss der Oberflächenexpression von Toll-like Rezeptor 4 auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität von Dialysepatienten

Juniel, Enno: Zusammenhang von Zahl und Funktion endothelialer Progenitorzellen mit der kardiovaskulären Morbidität bei Dialysepatienten.

Grundmann, Magdalena: Circulating endothelial cells: a marker of vascular damage in patients with preeclampsia

Merkel, Saskia: Sirolimus in der Nierentransplantation: Chancen und Risiken

Hellpap, Julian: Die Rolle von Angiopoiein bei SLE und ANCA-Vaskulitis

Klose, Johannes: Nachweis der Interaktion von gesunden Endothelzellen mit apoptotischen und nekrotischen Endothelzellen

Bertram, Anna: Relevance of vascular NADPH oxidases in the French paradox

Böhne, Martin: Role of PKC alpha in the pathogenesis of Diabetic Nephropathy

Reising, Ansgar: Plasmapherese beim akuten steroidresistenten Schub der Multiplen Sklerose

Müller, Helge: Psychosoziale Situation nach Nierentransplantation

Hinzmann, Kathrin: Acute tubular injury in protocol biopsies of renal grafts: prevalence, associated factors and effect on long-term function

Patecki, Margret: Rolle der Januskinasen Jak1 und Tyk 2 bei der Urokinase-vermittelten Aktivierung des Transkriptionsfaktors STAT1 in glatten Gefäßmuskelzellen

Master

Hinkelmann, Sarah: Einfluss von Escherischia coli auf die Expression von Connective Tissue Growth Factor (CTGF) über den LPA 1/3- Rezeptor Signalweg

Stipendien

Hodjat, Mahshid: The protein tyrosine phosphatase SHP-2 in phenotypic changes of human vascular smooth muscle cells: novel role for the urokinase receptor system; DAAD Stipendium

Imhester, Therese: New candidates in renal fibrosis of aging; Rebirth Stipendium

Wissenschaftspreise

Faulhaber-Walter, Robert, Dr. med.: Jan-Brod Preis

Hellpap, Julian: Georg-Haas Preis

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Haller, Hermann (Prof. Dr. med): Deutsche Forschungsgemeinschaft, Fachkollegium; Ernst-Solvay-Stiftung; BMBF - Wissenschaftlicher Ausschuss

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 Klinik für 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
- Pathophysiologie 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 Helmholz 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 untersucht. Im Rahmen des SFB 587, Teilprojekt A12 wird die Infektabwehr bei chronischen Lungenerkrankungen am Beispiel der Pneumokokkeninfektion im Mausmodell der TNF-Beta induzierten Lungenfibrose untersucht.

Zusätzlich wurde in diesem Jahr ein Stiftungsprofessur für Proteasen- und Antiproteasen eingerichtet, auf die Sabina Janciauskiene aus Malmö berufen wurde.

In einer Reihe von Projekten werden Resistenzmechanismen von Pneumokokken untersucht und Strategien der Resistenzreduktion durch den Einsatz neuer Impfstoffe gefördert.

Pathomechanismen obstruktiver Atemwegserkrankungen stehen im Mittelpunkt der molekularen Pneumonie. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf neuroimmunologischen Mechanismen.

M. Hoeper leitet den Forschungsbereich pulmonale Hypertonie eigenverantwortlich und ist federführend an einer Reihe großer Therapiestudien beteiligt. H. Golpon ist im Rahmen des EU Forschungsverbundes 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.

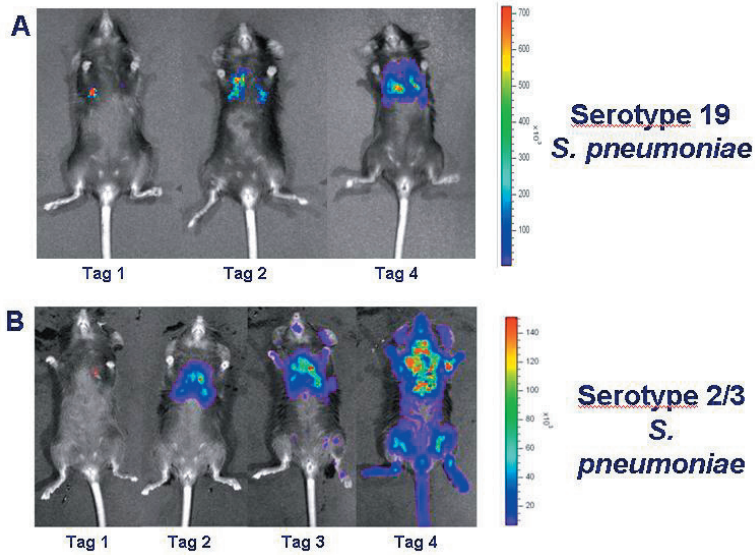
Das Lungentransplantationprogramm (J. Gottlieb, in enger Zusammenarbeit mit der Klinik für Herz-/Thorax- und Gefäßchirurgie) beschäftigt sich mit Fragen der chronischen Transplantatabstoßung, im Rahmen der klinischen Forschergruppe Lungentransplantation wurde ein Surveillancebiopsieprogramm etabliert. Die Pneumologie ist wesentlich im integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation beteiligt. Als Bridging-to-transplant Verfahren wird klinisch und experimentell am Konzept eines Lungenersatzverfahrens gearbeitet.

T. Welte ist Vorstandsvorsitzender des vom BMBF geförderten klinischen Studienzentrums Hannover (KS-MHH). Er ist Stiftungsratssvorsitzender der Stiftung des Kompetenznetzwerks ambulante Pneumonie (CAPNETZ).
T. Welte ist Fachkollegiat im Fachkolleg 1 (Entzündung) der DFG.

Forschungsprojekte

„Bioluminescence Imaging" als innovatives Werkzeug zur Verlaufskontrolle invasiver versus nicht-invasiver Pneumokokkenerkrankungen in der Maus

Bioluminescence Imaging ist ein innovatives, nicht-invasives Verfahren zur real-time Bestimmung von Infektionsverläufen insbesondere der Maus und wird häufig zur Bewertung therapeutischer Interventionsmaßnahmen im lebenden Organismus eingesetzt. Der Stellenwert des Bioluminescence Imaging zur Evaluierung von Keimlasten und Krankheitsverläufen bei fokalen Pneumonien im Vergleich zu septischen Pneumokokkenerkrankungen ist bisher jedoch ungeklärt. Insbesondere ist in diesem Zusammenhang unklar, ob möglicherweise Biolumineszenz-Imaging als methodischer Ersatz für konventionelle Keimlastbestimmungen verwendet werden kann. Vor diesem Hintergrund haben wir ‚Bioluminescence Imaging' Experimente in Modellen der fokalen Pneumonie versus invasiven Pneumokokkenerkrankung in zwei verschiedenen Mausstämmen (C57BL/6, BALB/c) durchgeführt. Unsere in vivo Untersuchungen zeigen, dass sich die Progression einer invasiven Pneumokokkenerkrankung induziert durch Serotyp 2 Pneumokokken hervorragend durch das Biolumineszenz-Imaging Verfahren abbilden lässt, während das Fortschreiten einer fokalen Pneumonie durch Serotyp 19 S. pneumoniae in unzureichender Weise mittels Bioluminescence Imaging reflektiert wurde. Wenngleich die Biolumineszenz-Analysen von Infektionsverläufen in BALB/c-Mäusen bessere Korrelationen der Photonenemission mit entsprechenden Keimlasten als in C57BL/6 Mäusen ergab, so hatten doch die unterschiedlichen Virulenzprofile der verwendeten Pneumokokken-Serotypen einen wesentlichen größeren Einfluss auf das Gesamtergebnis der durchgeführten Photonenemission-zu-Keimlast Korrelationsanalyse.



In weiterführenden Untersuchungen setzten wir das Biolumineszenz-Imaging Verfahren erfolgreich ein, um die Wirksamkeit des Antibiotikums Daptomycin in den genannten Modellen der S. pneumoniae Infektion der Maus zu charakterisieren. Anhand von Biolumineszenzanalysen in Kombination mit klassischen Verfahren zur Bestimmung der Keimlasten in der Maus ließ sich zeigen, dass die Therapie der Pneumokokkensepsis mit Daptomycin das Fortschreiten septischer Infektionsverläufe erfolgreich verhindern konnte, während nur geringe Wirksamkeit von Daptomycin in der Therapie der fokalen Pneumonie erzielt werden konnte. Zusammengefasst eignet sich dieses neue, nicht-invasive Verfahren besonders zur besseren präklinischen Charakterisierung der Effizienz antiinfektiver Substanzen in septisch verlaufenden bakteriellen Infektionen der Maus.

Projektleitung: Prof. Dr. U. Maus, Dr. Stefanie Henken; Förderung: MHH

Weitere Forschungsprojekte

Die Interaktion zwischen allergischer Entzündung und pulmonlem Surfactant-System beim Asthma bronchiale

Projektleitung: Prof. Dr. Jens Hohlfeld; Förderung: DFG

Diagnose und Verlaufskontrolle von Lungenerkrankungen anhand exhalierter Aerosole

Projektleitung: Prof. Dr. Jens Hohlfeld; Förderung: DFG

Role of lung collectins surfactant protein A and D in toll-like-receptor agonist modulated allergic inflammation

Projektleitung: Prof. Dr. Jens Hohlfeld; Förderung: DFG

Charakterisierung pulmonaler Infektabwehrmechanismen bei chronischen Lungenerkrankungen

Projektleitung: Prof. Dr. U. Maus; Förderung: DFG

The impact of MPAK inhibition on lung innate immunity and outcome in a new model of acute trauma/ hemorrhage and subsequent pneumococcal pneumonia

Projektleitung: Prof. Dr. U. Maus; Förderung: DFG

Local and systemic transcriptomic patterns of inflammation during progression from pneumonia to sepsis

Projektleitung: Prof. Dr. U. Maus; Kooperationspartner: Prof. Dr. M. Bauer, Änasthesiologie, Unversität Jena; Förderung: BMBF

Funktion mononukleärer Phagozyten in der Frühphase der mykobakteriellen Infektion der Lunge

Projektleitung: Prof. Dr. U. Maus; Förderung: Verein zur Förderung der Tuberkuloseforschung

In vitro models to study vascular cell proliferation in plexiform lesions

Projektleitung: Dr. H. Golpon. Prof. Dr. T. Welte; Förderung: EU

Endothelzellen im Scherfeld

Projektleitung: Dr. H. Golpon. Prof. Dr. T. Welte; Kooperationspartner: Prof. Dr. B. Glasmacher; Förderung: DFG

Funktionelle Bedeutung von lysosomalen Proteinasen bei der allergischen Atemwegsentzündung

Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: DFG

Aufbau einer Datenbank und Probenasservierung (BAL, Biopsien, Bürstenzytologien) nach Lungentransplantation und Entwicklung eine surveillance-Programms

Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: DFG

Phase-II Studie zur Evaluation der Sicherheit des sGC-Stimulators Bay 63-2521 bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie Offene-multizentrische Studie

Projektleitung: Prof. Dr. M.M. Hoeper; Förderung: Wirtschaft

Phase-III Studie zur Evaluation der Sicherheit und Effektivität des sGC-Stimulators Bay 63-2521 bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie Randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte multizentrische Studie

Projektleitung: Prof. Dr. M.M. Hoeper; Förderung: Wirtschaft

Phase-III Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des Bay 63-2521 bei Patienten mit einer chronischen Thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie (CTEPH) Randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte multizentrische Studie

Projektleitung: Prof. Dr. M.M. Hoeper; Förderung: Wirtschaft

Phase-IIa Studie zur Beurteilung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie Offene-multizentrische Studie

Projektleitung: Prof. Dr. M.M. Hoeper; Förderung: Wirtschaft

Phase-IIa Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie Randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte multizentrische Studie

Projektleitung: Prof. Dr. M.M. Hoeper; Förderung: Wirtschaft

Phase-III Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie

Projektleitung: Prof. Dr. M.M. Hoeper; Förderung: Wirtschaft

Imatinib bei PAH: Phase-II Studie zur Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit von Imatinib bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie Plazebo-kontollierte, multizentrische Studie

Projektleitung: Prof. Dr. M.M. Hoeper; Förderung: Wirtschaft

IMPRES: Phase-III Studie zur Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit von Imatinib bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie Randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde multizentrische Studie

Projektleitung: Prof. Dr. M.M. Hoeper; Förderung: Wirtschaft

Efficacy of Cubicin in murine pneumococcal pneumonia

Projektleitung: Prof. Dr. U. Maus; Förderung: Wirtschaft

Analysis of the pharmacokinetic profile of Cubicin in a mouse model of pneumococcal pneumonia

Projektleitung: Prof. Dr. U. Maus; Förderung: Wirtschaft

Antibacterial and antiinflammatory effects of moxifloxacin as compared to moxicillin in a mouse model of pneumococcal pneumonia

Projektleitung: Prof. Dr. U. Maus; Förderung: Wirtschaft

A Phase 3, Double-Blind, Placebocontrolled Study of Maintenance Pemetrexed plus Best Supportive Care Versus Best Supportive Care Immmediately Following Induction Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Projektleitung: Dr. N. Dickgreber; Förderung: Wirtschaft

A Phase 2 Study of ALIMTA in solid Tumor Patients With Stable Third Space Fluid

Projektleitung: Dr. N. Dickgreber; Förderung: Wirtschaft

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: Wirtschaft

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) NSCLC after failure of at least one prior Chemotherapy

Projektleitung: Dr. N. Dickgreber; Förderung: Wirtschaft

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-Smal Cell Lung Cancer (NSCLC) after Prior Therapy with an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR TKI)

Projektleitung: Dr. N. Dickgreber; Förderung: Wirtschaft

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: Wirtschaft

1st-line Docetaxel-Platin Chemotherapie alleine oder in Kombination mit Enoxaparin bei Patienten mit lokal Fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronial-Karzinom; eine Phase III Studie

Projektleitung: Dr. N. Dickgreber; Kooperationspartner: KS-MHH; Förderung: Wirtschaft

ALTA Award: Alpha-1-Antitrypsin

Projektleitung: Prof. Dr. S. Janciauskiene; Kooperationspartner: D. Subramaniyam; Förderung: Wirtschaft

Originalpublikationen

Athanassiadi K, Laenger F, Dickgreber N, Haverich A. Multiple inflammatory myofibroblastic tumors involving lung and mediastinum: a rare clinical entity. Thorac Cardiovasc Surg 2009;57(6):343-346

Authors/Task Force Members, Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Document Reviewers, Sechtem U, Al Attar N, Andreotti F, Aschermann M, Asteggiano R, Benza R, Berger R, Bonnet D, Delcroix M, Howard L, Kitsiou AN, Lang I, Maggioni A, Nielsen-

Kudsk JE, Park M, Perrone-Filardi P, Price S, Domenech MT, Vonk-Noordegraaf A, Zamorano JL. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009;30(20):2493-2537

Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz RJ, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54(1 Suppl):S55-66

Badorrek P, Dick M, Schauerte A, Hecker H, Murdoch R, Luettig B, Hohlfeld JM, Krug N. A combination of cetirizine and pseudoephedrine has therapeutic benefits when compared to single drug treatment in allergic rhinitis. Int J Clin Pharmacol Ther 2009;47(2):71-77

Barbour A, Schmidt S, Ma B, Schiefelbein L, Rand KH, Burkhardt O, Derendorf H. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline. Clin Pharmacokinet 2009;48(9):575-584

Barbour A, Schmidt S, Rout WR, Ben-David K, Burkhardt O, Derendorf H. Soft tissue penetration of cefuroxime determined by clinical microdialysis in morbidly obese patients undergoing abdominal surgery. Int J Antimicrob Agents 2009;34(3):231-235

Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, Sitbon O, Tapson VF, Galie N. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54(1 Suppl):S78-84

Bateman ED, Rennard S, Barnes PJ, Dicpinigaitis PV, Gosens R, Gross NJ, Nadel JA, Pfeifer M, Racke K, Rabe KF, Rubin BK, Welte T, Wessler I. Alternative mechanisms for tiotropium. Pulm Pharmacol Ther 2009;22(6):533-542

Blanco I, Janciauskiene S, Nita I, Fernandez-Bustillo E, Carcaba V, Gallo C, Alvarez-Rico M, de Serres F, Beridze N. Low plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), tumor necrosis factor-alpha (TNFalpha), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with alpha1-antitrypsin deficiency-related fibromyalgia. Clin Rheumatol 2010;29(2):189-197

Bodmann I, Dierich M, Fuehner T, Simon A, Welte T, Gottlieb J. Vibration response imaging (VRI) in lung transplant recipients. Ther Adv Respir Dis 2010;4(1):3-11

Burkhardt O, Ellis S, Burhenne H, Kaever V, Hadem J, Kielstein JT, Welte T. High caspofungin levels in alveolar cells of a lung transplant patient with suspected pulmonary aspergillosis. Int J Antimicrob Agents 2009;34(5):491-492

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

Burkhardt O, Kaever V, Burhenne H, Kielstein JT. Extended daily dialysis does not affect the pharmacokinetics of anidulafungin. Int J Antimicrob Agents 2009;34(3):282-283

Burkhardt O, Kielstein JT. A simplified three-times weekly daptomycin dosing regimen for chronic hemodialysis patients. Expert Rev Anti Infect Ther 2010;8(1):11-14

Burkhardt O, Kumar V, Schmidt S, Kielstein JT, Welte T, Derendorf H. Underdosing of ertapenem in critically ill patients with pneumonia confirmed by Monte Carlo simulations. Int J Antimicrob Agents 2010;35(1):96-97

Burkhardt O, Rauch K, Kaever V, Hadem J, Kielstein JT, Welte T. Tigecycline possibly underdosed for the treatment of pneumonia: a pharmacokinetic viewpoint. Int J Antimicrob Agents 2009;34(1):101-102

Burkhardt O, Welte T. 10 Years' Experience with the Pneumococcal Quinolone Moxifloxacin. Expert Rev Anti Infect Ther 2009;7(6):645-668

Claussen M, Riemekasten G, Hoeper MM. Pulmonal arterielle Hypertonie bei Kollagenosen. Z Rheumatol 2009;68(8):630-2, 634-8

Dickgreber NJ, Fink TH, Latz JE, Hossain AM, Musib LC, Thomas M. Phase I and pharmacokinetic study of pemetrexed plus cisplatin in chemonaive patients with locally advanced or metastatic malignant pleural mesothelioma or non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2009;15(1):382-389

Diel R, Schaberg T, Loddenkemper R, Welte T, Nienhaus A. Enhanced cost-benefit analysis of strategies for LTBI screening and INH chemoprevention in Germany. Respir Med 2009;103(12):1838-1853

Dumitrescu D, Ghofrani HA, Grimminger F, Hoeper MM, Rosenkranz S. Update: Current clinical developments in pulmonary hypertension. Dtsch Med Wochenschr 2009;134(Suppl 1):S160-3

Engelmann I, Welte T, Fühner T, Simon AR, Mattner F, Hoy L, Schulz TF, Gottlieb J. Detection of Epstein-Barr virus DNA in peripheral blood is associated with the development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. J Clin Virol 2009;45(1):47-53

Erpenbeck VJ, Fischer I, Wiese K, Schaumann F, Schmiedl A, Nassenstein C, Krug N, Hohlfeld JM. Therapeutic surfactants modulate the viability of eosinophils and induce inflammatory mediator release. Int Arch Allergy Immunol 2009;149(4):333-342

Ewig S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, Pauletzki J, Bischoff H, Schraeder P, Welte T, Hoeffken G. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388,406 patients. Thorax 2009;64(12):1062-1069

Freise J, Bernau I, Meier S, Zeidler H, Kuipers JG. Detection of Chlamydia trachomatis-DNA in synovial fluid: evaluation of the sensitivity of different DNA extraction methods and amplification systems. Arthritis Res Ther 2009;11(6):R175

Frendeus KH, Wallin H, Janciauskiene S, Abrahamson M. Macrophage responses to interferon-gamma are dependent on cystatin C levels. Int J Biochem Cell Biol 2009;41(11):2262-2269

Fuehner T, Lueders D, Niedermeyer J, Ziesing S, Welte T, Hoeper MM. Evaluation of a 24-hour emergency bronchoscopy service in a tertiary care hospital. Ther Adv Respir Dis 2009;3(2):65-71

Fuehner T, Simon A, Dierich M, Dewall C, Laenger F, Pletz MW, Welte T, Gottlieb J. Indicators for steroid response in biopsy proven acute graft rejection after lung transplantation. Respir Med 2009;103(8):1114-1121

Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J 2009;34(6):1219-1263

Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Ruden H, Vonberg RP, Welte T. Early and late onset pneumonia: Is this still a useful classification? Antimicrob Agents Chemother 2009;53(7):2714-2718

Görler H, Strüber M, Ballmann M, Müller C, Gottlieb J, Warnecke G, Gohrbandt B, Haverich A, Simon A. Lung and heart-lung transplantation in children and adolescents: a long-term single-center experience. J Heart Lung Transplant 2009;28(3):243-248

Gottlieb J, Ballmann M, von Mallinckrodt C, Staab D, Smaczny C, Simon A, Welte T, Wagner TO. Lungentransplantation bei Mukoviszidose--ein Positionspapier. Pneumologie 2009;63(8):451-460

Gottlieb J, Fuehner T, Dierich M, Wiesner O, Simon AR, Welte T. Are metallic stents really safe? A long term analysis in lung transplant recipients. Eur Respir J 2009;34(6):1417-1422

Gottlieb J, Schulz TF, Welte T, Fuehner T, Dierich M, Simon AR, Engelmann I. Community-acquired respiratory viral infections in lung transplant recipients: a single season cohort study. Transplantation 2009;87(10):1530-1537

Grip O, Janciauskiene S. Atorvastatin reduces plasma levels of chemokine (CXCL10) in patients with Crohn's disease. PLoS One 2009;4(5):e5263

Groneberg DA, Morfeld P, Kraus T, Köhler D, Krug N, Magnussen H, Nowak D, Rabe KF, Schultze-Werninghaus G, Schulz H, Teschler H, Vogelmeier C, Wagner U, Welte T, Voshaar T, Witt C. Gesundheitliche Effekte der Feinstaubbelastung - aktueller wissenschaftlicher Kenntnisstand. Pneumologie 2009;63(7):363-368

Groneberg-Kloft B, Dinh QT, Scutaru C, Welte T, Fischer A, Chung KF, Quarcoo D. Cough as a symptom and a disease entity: scientometric analysis and density-equalizing calculations. J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19(4):266-275

Groneberg-Kloft B, Scutaru C, Dinh QT, Welte T, Chung KF, Fischer A, Quarcoo D. Inter-disease comparison of research quantity and quality: bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. J Asthma 2009;46(2):147-152

Groneberg-Kloft B, Scutaru C, Fischer A, Welte T, Kreiter C, Quarcoo D. Analysis of research output parameters: density equalizing mapping and citation trend analysis. BMC Health Serv Res 2009;9:16

Gross B, Grebe M, Wencker M, Stoller JK, Bjursten LM, Janciauskiene S. New Findings in PiZZ alpha1-antitrypsin deficiency-related panniculitis. Demonstration of skin polymers and high dosing requirements of intravenous augmentation therapy. Dermatology 2009;218(4):370-375

Helmers SB, Englund P, Engstrom M, Ahlin E, Fathi M, Janciauskiene S, Heimburger M, Ronnelid J, Lundberg IE. Sera from anti-Jo-1-positive patients with polymyositis and interstitial lung disease induce expression of intercellular adhesion molecule 1 in human lung endothelial cells. Arthritis Rheum 2009;60(8):2524-2530

Henken S, Bohling J, Martens-Lobenhoffer J, Paton JC, Ogunniyi AD, Briles DE, Salisbury VC, Wedekind D, Bode-Boger SM, Welsh T, Bange F, Welte T, Maus UA. Efficacy profile of daptomycin for the treatment of invasive as compared to non-invasive pulmonary infections with S. pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 2009;DOI: 10.1128/AAC.00943-09

Herpers BL, Vlaminckx B, Burkhardt O, Blom H, Biemond-Moeniralam HS, Hornef M, Welte T, Kuijper EJ. Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2009;48(12):1732-1735

Hoeper MM, Barbera JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, Martinez FJ, Naeije R, Olschewski H, Pepke-Zaba J, Redfield MM, Robbins IM, Souza R, Torbicki A, McGoon M. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54(1 Suppl):S85-96

Hoeper MM, Gall H, Seyfarth HJ, Halank M, Ghofrani HA, Winkler J, Golpon H, Olsson KM, Nickel N, Opitz C, Ewert R. Long-term outcome with intravenous iloprost in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2009;34(1):132-137

Hoeper MM, Olsson KM, Schneider A, Golpon H. Severe hepatitis associated with sitaxentan and response to glucocorticoid therapy. Eur Respir J 2009;33(6):1518-1519

Jörgens G, Bange FC, Mühlradt PF, Pabst R, Maus UA, Tschernig T. Synthetic lipopeptide MALP-2 inhibits intracellular growth of Mycobacterium bovis BCG in alveolar macrophages-preliminary data. Inflammation 2009;32(4):247-251

Kielstein JT, Burkhardt O, Bode-Boeger SM. Dose matters: dose of antibiotics in the critically ill patient depends on the dose of renal replacement therapy. Crit Care Med 2009;37(8):2491; author reply 2491-2

Kielstein JT, Burkhardt O. Antibiotic dosing in extended dialysis. Clin Infect Dis 2009;49(12):1963; author reply 1964

Kielstein JT, Eugbers C, Bode-Boeger SM, Martens-Lobenhoffer J, Haller H, Joukhadar C, Traunmuller F, Knitsch W, Hafer C, Burkhardt O. Dosing of daptomycin in intensive care unit patients with acute kidney injury undergoing extended dialysis--a pharmacokinetic study. Nephrol Dial Transplant 2009;DOI: 10.1093/ndt/gfp704

Kielstein JT, Lorenzen J, Kaever V, Burhenne H, Broll M, Hafer C, Burkhardt O. Risk of underdosing of ampicillin/sulbactam in patients with acute kidney injury undergoing extended daily dialysis-a single case. Nephrol Dial Transplant 2009;24(7):2283-2285

Koehnlein T, Schmidt A, Moesenthin M, Dierkes J, Neumann KH, Welte T. Increased cardiac troponin T and C-reactive protein levels in end-stage renal disease are associated with obstructive sleep apnea. Clin Nephrol 2009;71(1):50-58

Köhnlein T, Schönheit-Kenn U, Winterkamp S, Welte T, Kenn K. Noninvasive ventilation in pulmonary rehabilitation of COPD patients. Respir Med 2009;103(9):1329-1336

Krüger S, Ewig S, Kunde J, Hanschmann A, Marre R, Suttorp N, Welte T, CAPNETZ Study Group. C-terminal provasopressin (copeptin) in patients with community-acquired pneumonia--influence of antibiotic pre-treatment: results from the German competence network CAPNETZ. J Antimicrob Chemother 2009;64(1):159-162

Kruger S, Ewig S, Papassotiriou J, Kunde J, Marre R, von Baum H, Suttorp N, Welte T, Study Group TC. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP - Results from the German competence network CAPNETZ. Respir Res 2009;10(1):65

Kruse B, Thissen S, Warnecke G, Avsar M, Gottlieb J, Hohlfeld JM, Karstens JH, Kaever V, Länger F, Pabst B,

Ungefroren H, Haverich A, Strüber M. Correlation of donor leukocyte chimerism with pulmonary allograft survival after immunosuppressive drug withdrawal in a porcine model. Transplantation 2009;87(10):1468-1477

Kugler C, Fuehner T, Dierich M, DeWall C, Haverich A, Simon A, Welte T, Gottlieb J. Effect of adherence to home spirometry on bronchiolitis obliterans and graft survival after lung transplantation. Transplantation 2009;88(1):129-134

Kugler C, Gottlieb J, Dierich M, Haverich A, Strueber M, Welte T, Simon A. Significance of patient self-monitoring for long-term outcomes after lung transplantation. Clin Transplant 2009;DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01197.x

Kuhlmann UC, Chwieralski CE, Reinhold D, Welte T, Buhling F. Radiation-induced matrix production of lung fibroblasts is regulated by interleukin-8. Int J Radiat Biol 2009;85(2):138-143

Kusma B, Scutaru C, Quarcoo D, Welte T, Fischer TC, Groneberg-Kloft B. Tobacco control: visualisation of research activity using density-equalizing mapping and scientometric benchmarking procedures. Int J Environ Res Public Health 2009;6(6):1856-1869

Lavae-Mokhtari M, Mohammad-Khani S, Schmidt R, Stoll M. Akutes Nierenversagen und Hyperkalzämie unter tenofovirhaltiger antiretroviraler Therapie bei einer Patientin mit AIDS und Immunrekonstitutionssyndrom nach niedrigdosierter Vitamin-D-Substitution. Med Klin 2009;104(10):810-813

Lazrak A, Nita I, Subramaniyam D, Wei S, Song W, Ji HL, Janciauskiene S, Matalon S. Alpha(1)-antitrypsin inhibits epithelial Na+ transport in vitro and in vivo. Am J Respir Cell Mol Biol 2009;41(3):261-270

Li Z, Alam S, Wang J, Sandstrom CS, Janciauskiene S, Mahadeva R. Oxidized {alpha}1-antitrypsin stimulates the release of monocyte chemotactic protein-1 from lung epithelial cells: potential role in emphysema. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2009;297(2):L388-400

Lorenzen JM, Schoenenberger E, Hafer C, Hoeper M, Kielstein JT. Failed rescue therapy with rapamycin after paraquat intoxication. Clin Toxicol (Phila) 2010;48(1):84-86

Mache S, Bernburg M, Scutaru C, Quarcoo D, Welte T, Klapp BF, Groneberg DA. An observational real-time study to analyze junior physicians' working hours in the field of gastroenterology. Z Gastroenterol 2009;47(9):814-818

Mache S, Scutaru C, Vitzthum K, Quarcoo D, Schöffel N, Welte T, Klapp BF, Groneberg DA. Does type of hospital ownership influence physicians' daily work schedules? An observational real-time study in German hospital departments. Hum Resour Health 2009;7:41

Migliori GB, Eker B, Richardson MD, Sotgiu G, Zellweger JP, Skrahina A, Ortmann J, Girardi E, Hoffmann H, Besozzi G, Bevilacqua N, Kirsten D, Centis R, Lange C, TBNET Study Group. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J 2009;34(2):387-393

Nassimi M, Schleh C, Lauenstein HD, Hussein R, Lubbers K, Pohlmann G, Switalla S, Sewald K, Muller M, Krug N, Muller-Goymann CC, Braun A. Low cytotoxicity of solid lipid nanoparticles in in vitro and ex vivo lung models. Inhal Toxicol 2009;21(Suppl 1):104-109

Nielsen HM, Veerhuis R, Holmqvist B, Janciauskiene S. Binding and uptake of A beta1-42 by primary human astrocytes in vitro. Glia 2009;57(9):978-988

Ohlsson B, Scheja A, Janciauskiene S, Mandl T. Functional bowel symptoms and GnRH antibodies: common findings in patients with primary Sjogren's syndrome but not in systemic sclerosis. Scand J Rheumatol 2009;38(5):391-393

Olsson KM, Hoeper MM. Novel approaches to the pharmacotherapy of pulmonary arterial hypertension. Drug Discov Today 2009;14(5-6):284-290

Partridge MR, Miravitlles M, Stahl E, Karlsson N, Svensson K, Welte T. Development and validation of the Capacity of Daily Living during the Morning and Global Chest Symptoms Questionnaires in COPD. Eur Respir J 2009;DOI: 10.1183/09031936.00123709

Peiser C, Andreae DA, Groneberg DA, Dinh QT, Müller B, Wahn U, Fischer A. Dopamine D2 receptor mRNA expression is increased in the jugular-nodose ganglia of rats with nitrogen dioxide-induced chronic bronchitis. Neurosci Lett 2009;465(2):143-146

Pittrow D, Ghofrani HA, Opitz CF, Huscher D, Hoeper MM. Internationales, prospektives Register zur Erfassung der

Initial- und Dauertherapie von Patienten mit pulmonaler Hypertonie (CompERA-XL). Dtsch Med Wochenschr 2009;134(Suppl 5):S173-5

Rich J, Hoeper MM. The search for an oral prostanoid to treat pulmonary arterial hypertension continues. Are we getting any closer? Int J Clin Pract Suppl 2009;(161)(161):17-18

Schaberg T, Bauer T, Dalhoff K, Ewig S, Köhler D, Lorenz J, Pletz MW, Rohde G, Rousseau S, Schaaf B, Suttorp N, Welte T, Germany Society of Pneumology. Management der neuen Influenza A/H1N1-Virus-Pandemie im Krankenhaus: Eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Pneumologie 2009;63(8):417-425

Schleh C, Hohlfeld JM. Interaction of nanoparticles with the pulmonary surfactant system. Inhal Toxicol 2009;21(Suppl 1):97-103

Schleh C, Muhlfeld C, Pulskamp K, Schmiedl A, Nassimi M, Lauenstein HD, Braun A, Krug N, Erpenbeck VJ, Hohlfeld JM. The effect of titanium dioxide nanoparticles on pulmonary surfactant function and ultrastructure. Respir Res 2009;10:90

Schmengler K, Goldmann T, Brade L, Sanchez Carballo PM, Albrecht S, Brade H, Kosma P, Sahly H, Hauber HP, Langer F, Meyer R, Welte T, Zahringer U. Monoclonal antibody S60-4-14 reveals diagnostic potential in the identification of Pseudomonas aeruginosa in lung tissues of cystic fibrosis patients. Eur J Cell Biol 2009;DOI: 10.1016/j.ejcb.2009.10.010

Skawran B, Dierich M, Steinemann D, Hohlfeld J, Haverich A, Schlegelberger B, Welte T, von Neuhoff N. Bronchial epithelial cells as a new source for differential transcriptome analysis after lung transplantation. Eur J Cardiothorac Surg 2009;36(4):715-721

Spiekermann S, Schenk K, Hoeper MM. Increased xanthine oxidase activity in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2009;34(1):276

Strueber M, Hoeper MM, Fischer S, Cypel M, Warnecke G, Gottlieb J, Pierre A, Welte T, Haverich A, Simon AR, Keshavjee S. Bridge to thoracic organ transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension using a pumpless lung assist device. Am J Transplant 2009;9(4):853-857

Tafelski S, Nachtigall I, Trefzer T, Halle E, Mende H, Briedigkeit L, Martin J, Welte T, Quintel M, Bause H, Geldner G, Schleppers A, Spies C. Evidenzbasiertes Antiinfektiva-Programm „ABx" - Neue Moglichkeiten durch lokale Anpassung. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2009;44(7-8):500-501

Tessmer A, Welte T, Martus P, Schnoor M, Marre R, Suttorp N. Impact of intravenous {beta}-lactam/macrolide versus {beta}-lactam monotherapy on mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 2009;63(5):1025-1033

Tsikas D, Hohlfeld JM. On the importance of the use of proper approaches for comparison of analytical methods for serum nitrate and for evaluation of reference concentrations. Clin Biochem 2009;42(10-11):1200-1201; author reply 1197-1199

Ukena SN, Koenecke C, Geffers R, Fuehner T, Welte T, Ganser A, Buer J, Franzke A. T helper type 2 differentiation is associated with induction of antibacterial defense mechanisms in blood lymphocytes of patients with sarcoidosis. Immunol Invest 2009;38(1):49-66

Veres TZ, Shevchenko M, Krasteva G, Spies E, Prenzler F, Rochlitzer S, Tschernig T, Krug N, Kummer W, Braun A. Dendritic cell-nerve clusters are sites of T cell proliferation in allergic airway inflammation. Am J Pathol 2009;174(3):808-817

von Baum H, Welte T, Marre R, Suttorp N, Ewig S, for THE CAPNETZ STUDY GROUP. Community-acquired pneumonia through enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa: diagnosis, incidence and predictors. Eur Respir J 2010;35(3):598-615

von Baum H, Welte T, Marre R, Suttorp N, Lück C, Ewig S. Mycoplasma pneumoniae pneumonia revisited within the German Competence Network for Community-acquired pneumonia (CAPNETZ). BMC Infect Dis 2009;9:62

Welte T, Köhnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. Semin Respir Crit Care Med 2009;30(2):127-135

Welte T, Miravitlles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, Kessler R. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2009;180(8):741-750

Welte T. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of pneumonia. Lancet 2009;374(9691):668-670

Wiegmann B, Zardo P, Dickgreber N, Länger F, Fegbeutel C, Haverich A, Fischer S. Biological materials in chest wall reconstruction: initial experience with the Peri-Guard Repair Patch((R)). Eur J Cardiothorac Surg 2010;37(3):602-605

Winter C, Herbold W, Maus R, Länger F, Briles DE, Paton JC, Welte T, Maus UA. Important role for CC chemokine ligand 2-dependent lung mononuclear phagocyte recruitment to inhibit sepsis in mice infected with Streptococcus pneumoniae. J Immunol 2009;182(8):4931-4937

Woodruff PG, Wolff M, Hohlfeld JM, Krug N, Dransfield MT, Sutherland ER, Criner GJ, Kim V, Prasse A, Nivens MC, Tetzlaff K, Heilker R, Fahy JV. Safety and Efficacy of an Inhaled Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor (BIBW 2948 BS) in COPD. Am J Respir Crit Care Med 2010;181(5):438-445

Übersichtsarbeiten

Dierich M, Fuehner T, Welte T, Simon A, Gottlieb J. Lungentransplantation. Indikationen, Langzeitergebnisse und die besondere Bedeutung der Nachsorge. Internist (Berl) 2009;50(5):561-571

Dierkesmann R, Gillissen A, Lorenz J, Magnussen H, Mitfessel H, Morr H, Pfeifer M, Schultze-Werninghaus G, Steinkamp G, Teschler H, Voshaar T, Welte T, Worth H. Beurteilungs- und Prognosekriterien bei COPD1. Pneumologie 2009;63(1):49-55

Hoeper MM. Definition, classification, and epidemiology of pulmonary arterial hypertension. Semin Respir Crit Care Med 2009;30(4):369-375

Hoeper MM. Liver toxicity: the Achilles' heel of endothelin receptor antagonist therapy? Eur Respir J 2009;34(3):529-530

Hoeper MM. The new definition of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2009;34(4):790-791

Kugler C, Geyer S, Gottlieb J, Simon A, Haverich A, Dracup K. Symptom experience after solid organ transplantation. J Psychosom Res 2009;66(2):101-110

Kusma B, Mache S, Deissenrieder F, Quarcoo D, Welte T, Groneberg D. Aktuelle und neue Medikamente in der Tabakentwöhnung. Laryngorhinootologie 2009;88(6):410-9; quiz 420-2

Ott SR, Lepper PM, Hauptmeier B, Bals R, Pletz MW, Schumann C, Steininger C, Kleines M, Geerdes-Fenge H. Die Rolle von Viren bei tiefen Atemwegsinfektionen des Erwachsenen 1. Pneumologie 2009;63(12):709-717

Welte T. Ambulant erworbene Pneumonie. Internist (Berl) 2009;50(3):331-9; quiz 340

Welte T. Optimising treatment for COPD--new strategies for combination therapy. Int J Clin Pract 2009;63(8):1136-1149

Abstracts

2009 wurden 234 Abstracts publiziert.

Promotionen

Kerstin Schenk (Dr. med.): Untersuchungen zu oxidativem Stress bei pulmonal arterieller Hypertonie

Carsten Schleh (Dr. rer. nat.): Die Interaktion zwischen pulmonalem Surfactant und inhalierbaren Partikeln.

Antje Meiners (Dr. med.): Bedeutung monozytärer Phagozyten in der pulmonalen Abwehr mykobakterieller Infektionen

Kathrin Steinwede (Dr. rer. nat.): Bedeutung der neutrophilen Serinproteasen Kathepsin G und Neutrophilenelastase in der pulmonalen Infektabwehr M. bovis BCG

Christoph Duesberg: Travel Grant der European Respiratory Society

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

T. Welte (Prof. Dr.): Herausgeber European Respiratory Monograph Herausgeber Intensiv Update Herausgeber Der Pneumologe Editorial Board des European Respiratory Journal Editorial Board Respiratory Medicine Fachkolleg I der DFG

M.M. Hoeper (Prof. Dr.): Editorial Board des European Respiratory Journal Editorial Board des American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine

Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein
Tel.: 0511 / 532-6711 • 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 Stammzellgentherapie. 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. Darüber hinaus 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

Genetische und immunologische Analyse chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen im Kindesalter

Primäre Immundefekterkrankungen gelten allgemein als seltene hereditäre Störungen der Immunität, die sich durch eine Neigung zu schweren rezidivierenden Infektionen manifestieren. In den vergangenen Jahren hat das Gebiet der Immundefektforschung allerdings einen Paradigmenwechsel erfahren. Der klinische Formenkreis wurde erweitert und andere Krankheitsbilder wurden als Manifestation einer monogenen Erkrankung des Immunsystems erkannt (z. B. atypische hämolytisches urämisches Syndrom, Alveolarproteinose). Kürzlich erschienene Veröffentlichungen lassen auch vermuten, dass einige Formen von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen als primäre Immundefekterkrankungen klassifiziert werden können. In diesem Zusammenhang konnte unsere Arbeitsgruppe erstmals monogenetische Ursachen einer schweren Verlaufsform von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen bei Kindern entschlüsseln. Unter Anwendung von genomweiten Kopplungsanalysen und anschließender DNA-Sequenzierungen einzelner Kandidatengene konnten wir Mutationen in den Genen für die beiden Interleukin-10-Rezeptor-Untereinheiten (IL10RA und IL10RB) nachweisen.

Die defekte Interleukin-10-Rezeptor-vermittelte Signaltransduktion führt zu einem Defekt der Phosphorylierung von STAT3, so dass Zielgene der Signalkaskaden nicht aktiviert werden können. In weiterführenden Experimenten konnten wir zeigen, dass es zu einer verstärkten Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen kommt. Dies erklärt die starke Entzündung im Darm.

Vor dem Hintergrund des schweren, therapierefraktären Verlaufes der Erkrankung und der neuen Erkenntnis, dass eine immunologische Fehlfunktion zugrunde liegt, haben wir den Weg eines neuartigen individuellen Heilversuches ge-

wählt. Wir haben die Patienten mit einer allogenen Knochenmark-Stammzelltransplantation behandelt. Dadurch konnte bei den Patienten eine Remission der Erkrankung erreicht werden. Dieses Therapieverfahren konnte zwischenzeitlich bereits bei vier IL-10R-defizienten Patienten erfolgreich angewendet werden. Diese bahnbrechende Entdeckung bedeutet

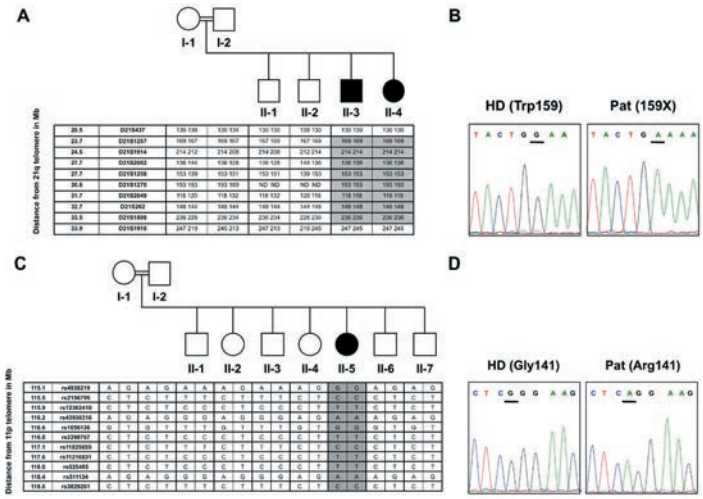


Abb. 1: Identifikation von Mutationen in den Interleukin-10-Rezeptor-Genen bei Patienten mit einer schweren Verlaufsform einer kindlichen chronisch-entzündlichen Darmerkrankung. In Stammbaum 1 (Teilabbildung A) fand sich in beiden Patienten eine nonsense-Mutation im IL10RB Gen (Teilabbildung B). In Stammbaum 2 (Teilabbildung C) konnte bei dem betroffenen Patienten eine Missense-Mutation mit konsekutivem Aminosäureaustausch (p.Gly141Arg) identifiziert werden.

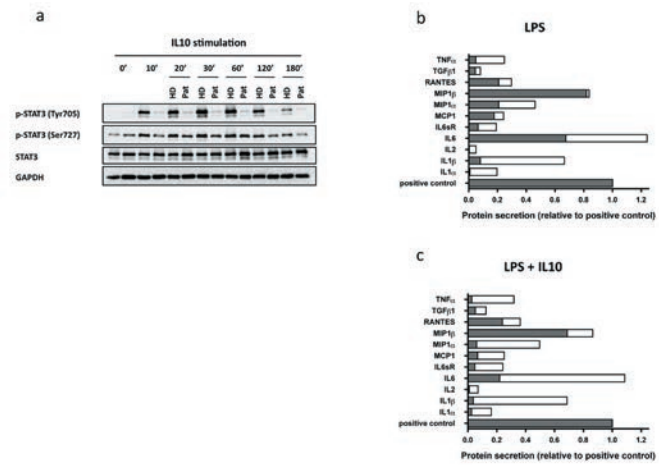


Abb. 2: Defiziente IL10-Rezeptor-abhängige Signaltransduktion und verstärkte Sekretion proinflammatorischer Zytokines bei Interleukin-10-Rezeptor-defizienten Patienten. In Teilabbildung A ist dargestellt, wie die Mutationen in den Interleukin-10-Rezeptor-Genen zu einem Defekt der Phosphorylierung von STAT3 führen. Als Folge davon kommt es zu einer vermehrten Sekretion proinflammatorischer Zytokine (Teilabbildung B), die auch durch Zugabe von Interleukin-10 nicht inhibiert werden kann (Teilabbildung C).

einen großen Fortschritt in der Erforschung der Pathogenese von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und zeigt die IL10–vermittelte Signalkaskade als neue Zielstruktur für zukünftige diagnostische und therapeutische Ansatzpunkte. Diese wissenschaftliche Arbeit wurde im renommierten New England Journal of Medicine veröffentlicht.

Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 621 (Teilprojekt C11)

Weitere Forschungsprojekte

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)

Genetische und immunologische Analyse chronisch entzündlicher Darmerkrankungen im Kindesalter

Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 621 (Teilprojekt C11)

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 (Teilprojekt A3)

Entwicklung gentherapeutischer Strategien zur Behandlung des Wiskott-Aldrich-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 (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Hübel, Kai, (PD Dr. med.) Universität Köln, Projektleitung, Sachs, Ulrich, (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

Kriterien und Präferenzen in der Priorisierung medizinischer Leistungen: Eine empirische Untersuchung. Bundesweite Studie zur Priorisierung in der Medizin (Forschungsprojekt FOR 655)

Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), Doerries, A. (Dr. med.); Kooperationspartner: Ude-Köller, S. (Dr. med.), Eisert, R. (Dr. med.), Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: DFG (Teilprojekt B2)

Entschlüsselung des deregulierten, komplexen Transkriptionsnetzwerks bei der Entstehung von Leukämien bei Kindern mit Down Syndrom

Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Deutsches Netzwerk für Primäre Immundefekt-Erkrankungen (PID-NET): Koordinations-Einheit des PID-NET Konsortiums

Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Seltene Erkrankungen (Teilprojekt A1)

Deutsches Netzwerk für Primäre Immundefekt-Erkrankungen (PID-NET): Gentherapie für Wiskott-Aldrich-Syndrom – immunologische Rekonstitution und Vektoroptimierung

Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Boztug, Kaan (Dr. med.); Förderung: BMBF, Seltene Erkrankungen (Teilprojekt A8)

Deutsches Netzwerk für Primäre Immundefekt-Erkrankungen (PID-NET): Implemen-tierung einer dezentralen Nationalen Biomaterial Bank für Patienten mit Primären Immundefekt Syndromen

Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Noyan, Fatih (Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF, Seltene Erkrankungen (Teilprojekt C)

Deutsches Netzwerk für „Kongenital Bone Marrow Failure-Syndrome": Molekulare Pathophysiologie der Kongenitalen Neutropenie

Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Seltene Erkrankungen (Teilprojekt 2.3)

Innovative Gentherapie von Immundefizienzen (iGene)

Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, innovative Therapieverfahren (Teilprojekt 4a)

Internationales Netzwerk – Klinische und molekulare Identifizierung neuer hereditärer Störungen der „Angeborenen Immunität" - NEUTRO-NET

Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, eRare (Projektpartner 1)

Klinische Gentherapie für Wiskott-Aldrich-Syndrom

Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Boztug, Kaan (Dr. med.); Förderung: BMBF TREAT-ID Verbund-projekt

In vivo imaging of cell differentiation after hematopoietic stem cell transplantation: From hemato-poiesis to neurocognitive function

Projektleitung: Sauer, Martin (PD Dr. med.); Förderung: BMBF Verbundprojekts: BMBF MoBiMed CeTheProbes: Molecular in vivo imaging of cellular therapeutics. Förderkennzeichen: 01EZ0814

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.

Biologische Charakterisierung akuter myeloischer Leukämien (AML) bei Kindern u. Jugendlichen als Grundlage d. individuellen Therapiestratifizierung - Etablierung der strukturellen, logistischen und datentechn. Voraussetzungen

Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Stammzellgentherapie primärer Immundefekte

Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Exzellen-zinitiative REBIRTH (Teilprojekt B13)

Entwicklung einer hämatopoetischen Stammzellgentherapie für die Therapie der HAX1-Defizienz

Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

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 (PD 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 Gentherapien für kongenitale Knochenmarksinsuffizienzsynd rome und Stoffwechselerkrankungen

Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

Untersuchungen zur Machbarkeit und Logistik einer pharmakokinetischen Studie zu Treosulfan im Rahmen der Stammzelltransplantation

Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Beier, Rita (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation und MEDAC

Identifikation Adenovirus-spezifischer T Zellepitope und Herstellung antiviraler T Zellen für die adoptive Immuntherapie

Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. med.), Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.), Heim, Albert (PD Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) in children after solid organ transplantation

Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.); Förderung: BMBF (IFB Transplantation)

Funktion des endosomalen Zelladaptors p14 in der Leukämogenese

Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Kotlarz, Daniel (Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie Stiftung

Identifizierung neuer Gendefekte bei Patienten mit Störungen der angeborenen Immunität

Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: Gottfried Arndt-Stiftung

Identifizierung neuer Gendefekte bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie

Projektleitung: Boztug, Kaan (Dr. med.); Förderung: Else-Kröner-Fresenius-Stiftung

Identifizierung neuer Gendefekte bei Patienten mit präleukämischen Erkrankungen der Myelopoese

Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: Clotten-Stiftung

Molekulare Pathophysiologie der G6PC3-Defizienz

Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Boztug, Kaan (Dr. med.); Förderung: Fritz Thyssen-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.

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

Einrichtung eines Referenzzentrums für die lymphoproliferative Erkrankung nach Organtransplantation im Kindesalter (PTLD-Register)

Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD 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 (PD Dr. med.), Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.), Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: C.D.-Stiftung

Generierung von humanen in vitro Modellen zur Analyse prädisponierender Faktoren für kindliche Leukämien mit Hilfe induzierter pluripotenter Stammzellen

Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

Aufbau eines zentralen Datenmanagements für Studien der GPOH" (ZDM-GPOH) Erweiterung der Arbeitsgruppe

Projektleitung: Zimmermann, Martin (Dr. rer. hort.), Barth, Andrea; Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung, DKS 2009.03A

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

AML-SZT 2007. Stammzelltransplantation bei Kindern mit akuter myeloischer Leukämie

Projektleitung: Sauer, Martin (PD Dr. med.), Lang, Borkhardt (Prof. Dr. med.); Förderung: Fresenius

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

Internationale Therapiestudie Relapsed AML 2001/01 bei refraktärer und rezidivierter akuter myeloischer Leukämie im Kindes- und Jugendalter für die AML-BFM-Studiengruppe

Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Fleischhack, Gudrun (PD 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 Mutagene-sis 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 (HILF)

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

„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.

Die Charakterisierung neuer Signalkaskaden in der Vermittlung von Antileukämieeffekten nach Knochenmarktransplantation

Projektleitung: Kardinal, Christian (Dr. rer. nat.); Förderung: HiLF MHH

Prospektive multizentrische Therapiestudie Ped-PTLD Pilot 2005 zur standardisierten Diagnostik und Therapie der CD20-positiven PTLD nach Organtransplantation im Kindesalter

Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD 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 (PD 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.); Kooperationspartner: Eisert, R (Dr. med.), Rietze, Monika; Förderung: CLS Behring

Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Konduktorinnen im Kindes- und Jugendalter und von Geschwisterkindern von Patienten mit Hämophilie

Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Rietze, Monika, Päd. Hämatologie/Onkologie, MHH; Förderung: Bayer Health Care

Thrombophilie im Kindesalter

Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Päd. Hämatologie/Onkologie, MHH

Advate PUP-Studie

Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Päd. Hämatologie/Onkologie, MHH; Förderung: Firma Baxter

Hämophilie im Kindesalter; Prospektive Multicenter Studie zur Inzidenz der Hemmkörperentwicklung bei primär unbehandelten Patienten (PUP) mit Hämophilie in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Frankfurt/Main

Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Studienleiter: Kreuz, Wolfhart (PD Dr. med.); Förderung: noch nicht bekannt

HK7-Projekt of the International Greifswald Registry of the Factor VII deficiency in Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik am Universitätsklinikum Greifswald

Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Studienleiterin: Felbor, Ute (Prof. Dr. med.)

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: Studienleiter: Streif, W. (Prof. Dr. med.), Universität Innsbruck; Knöfler, R. (Dr. med.), Universität Dresden; Förderung: Novo Nordisk Pharma GmbH

Epidemiologische Kohortenstudie zum Einfluss des FVIII-Konzentrattyps auf den Verlauf der Immuntoleranztyp (ITT) Multizentrische Studie der Firma Biotest AG

Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Firma Biotest

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 Berntorp, E. (Prof. Dr. med.), 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

Arancibia A, Mello de Andrea ML, Ribeiro GN, Oliveira C, da Mata JF, Ferreira Freund Winneschhofer AP, Reinhardt D. Preliminary Results on Multi-Institutional Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Brazil. Pediatric Blood & Cancer 2009;53(5):782-782

Balgobind B, Raimondi S, Harbott J, Zimmermann M, Alonzo T, Auvrignon A, Beverloo B, Chang M, Creutzig U, Dworzak M, Forestier E, Gibson B, Hasle H, Harrison C, Heerema N, Kaspers G, Lezl A, Litvinko N, Lo Nigro L, Morimoto A, Perot C, Pieters R, Reinhardt D, Rubnitz J, Smith F, Stary J, Strehl S, Taga T, Tomizawa D, Webb D, Zemanova Z, Zwaan M, van den Heuvel-Eibrink M. Identification of Novel Prognostic Subgroups in Childhood 11q23/mll-Rearranged Acute Myeloid Leukemia. Pediatric Blood & Cancer 2009;53(5):721-721

Balgobind BV, Hollink IHIM, Reinhardt D, van Wering E, de Graaf SSN, Baruchel A, Stary J, Beverloo HB, de Greef GE, Pieters R, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM. An Accurate Mlpa Screening Method for Mll-Ptd Detects a Low Frequency of Mll-Ptd in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. Haematologica 2009;94:0060

Balgobind BV, Lugthart S, Hollink IHIM, Arentsen-Peters TJCM, van Wering E, de Graaf SSN, Reinhardt D, Kaspers GJL, Pieters R, Stary J, Trka J, Beverloo HB, Zimmermann M, Delwel R, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM. Evi1 Overexpression is Associated with Unfavorable Subtypes in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. Haematologica 2009;94:0826

Balgobind BV, Raimondi SC, Harbott J, Zimmermann M, Alonzo T, Auvrignon A, Beverloo HB, Chang M, Creutzig U, Dworzak MN, Forestier E, Gibson B, Hasle H, Harrison C, Heerema NA, Kaspers GJL, Leszl A, Litvinko N, Lo Nigro L, Morimoto A, Perot C, Pieters R, Reinhardt D, Rubnitz JE, Smith FO, Stary J, Stasevich I, Strehl S, Taga T, Tomizawa D, Webb D. Novel Prognostics Subgroups in Childhood 11q23/mll-Rearranged Acute Myeloid Leukemia as Defined by Translocation Partners: a Retrospective International Study. Haematologica 2009;94:1067

Balgobind BV, Raimondi SC, Harbott J, Zimmermann M, Alonzo TA, Auvrignon A, Beverloo HB, Chang M, Creutzig U, Dworzak MN, Forestier E, Gibson B, Hasle H, Harrison CJ, Heerema NA, Kaspers GJ, Leszl A, Litvinko N, Lo Nigro L, Morimoto A, Perot C, Pieters R, Reinhardt D, Rubnitz JE, Smith FO, Stary J, Stasevich I, Strehl S, Taga T, Tomizawa D, Webb D, Zemanova Z, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. Blood 2009;114(12):2489-2496

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, Bellanne-Chantelot C, Rezaei N, Mönkemöller K, Irani-Hakimeh N, Bakker H, Gerardy-Schahn R, Zeidler C, Grimbacher B, Welte K, Klein C. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. N Engl J Med 2009;360(1):32-43

Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Graf N, Lehrnbecher T, Bourquin JP, Stackelberg A, Dworzak MN, Starý J, Reinhardt D. Preventive CNS Irradiation with 12 Gy Compared to 18 Gy: Results of Studies AML-BFM 98 and 2004. 2009;483

Dahl D, Hahn A, Koenecke C, Heuft HG, Dammann E, Stadler M, Buchholz S, Krauter J, Eder M, Sykora KW, Klein C, Ganser A, Sauer M. Prolonged isolated red blood cell transfusion requirement after allogeneic blood stem cell transplantation: identification of patients at risk. Transfusion 2009;DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02461.x

Denic S, Showqi S, Klein C, Takala M, Nagelkerke N, Agarwal MM. Prevalence, phenotype and inheritance of benign neutropenia in Arabs. BMC Blood Disord 2009;9:3

Escherich G, Horstmann MA, Zimmermann M, Janka-Schaub GE. Cooperative study group for childhood acute lymphoblastic leukaemia (COALL): long-term results of trials 82,85,89,92 and 97. Leukemia 2010;24(2):298-308

Gerstein J, Meyer A, Sykora KW, Fruhauf J, Karstens JH, Bremer M. Long-term renal toxicity in children following fractionated total-body irradiation (TBI) before allogeneic stem cell transplantation (SCT). Strahlenther Onkol 2009;185(11):751-755

Ghosh A, Koestner W, Hapke M, Schlaphoff V, Länger F, Baumann R, Koenecke C, Cornberg M, Welte K, Blazar BR, Sauer MG. Donor T cells primed on leukemia lysate-

pulsed recipient APCs mediate strong graft-versus-leukemia effects across MHC barriers in full chimeras. Blood 2009;113(18):4440-4448

Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, Perro M, Diestelhorst J, Allroth A, Murugan D, Hätscher N, Pfeifer D, Sykora KW, Sauer M, Kreipe H, Lacher M, Nustede R, Woellner C, Baumann U, Salzer U, Koletzko S, Shah N, Segal AW, Sauerbrey A, Buderus S, Snapper SB, Grimbacher B, Klein C. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. N Engl J Med 2009;361(21):2033-2045

Göhring G, Giagounidis A, Büsche G, Kreipe HH, Zimmermann M, Hellström-Lindberg E, Aul C, Schlegelberger B. Patients with del(5q) MDS who fail to achieve sustained erythroid or cytogenetic remission after treatment with lenalidomide have an increased risk for clonal evolution and AML progression. Ann Hematol 2010;89(4):365-374

Heitmann K, Reinhardt D, Klusmann JH. Gene expression-based chemical genomics identifies VPA to revert the oncogenic effect of GATA1 s in Down syndrome leukemia. Klin Padiatr 2009;221(3):24

Hollink IH, van den Heuvel-Eibrink MM, Zimmermann M, Balgobind BV, Arentsen-Peters ST, Alders M, Willasch A, Kaspers GJ, Trka J, Baruchel A, de Graaf SS, Creutzig U, Pieters R, Reinhardt D, Zwaan CM. Clinical relevance of Wilms tumor 1 gene mutations in childhood acute myeloid leukemia. Blood 2009;113(23):5951-5960

Kawamata N, Ogawa S, Seeger K, Kirschner-Schwabe R, Huynh T, Chen J, Megrabian N, Harbott J, Zimmermann M, Henze G, Schrappe M, Bartram CR, Koeffler HP. Molecular allelokaryotyping of relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia. Int J Oncol 2009;34(6):1603-1612

Kidas E, Möricke A, Beier R, Welte K, Schrappe M, Stanulla M, Grigull L. Genetic polymorphisms of the lymphotoxin alpha gene are associated with increased risk for lethal infections during induction therapy for childhood acute leukemia: a case-control study. Int J Hematol 2009;89(5):584-591

Klein C. Molecular basis of congenital neutropenia. Haematologica 2009;94(10):1333-1336

Klusmann JH, Godinho FJ, Heitmarm K, Pushpanathan T, Reinhardt D, Orkin SH, Li Z. Developmental stage-specific interplay between GATA1 and IGF signaling during fetal hematopoiesis and leukemogenesis. Klin Padiatr 2009;221(3):29

Koch ML, Raghavan Thangapandi V, Reinhardt D, Klusmann JH. Identification of Potential Oncogenes on Chromosome 21 by RNA Interference Screening. Klin Padiatr 2009;221(3):31

Kondo E, Maecker B, Draube A, Klein-Gonzalez N, Shimabukuro-Vornhagen A, Schultze JL, von Bergwelt-Baildon MS. The shared tumor associated antigen cyclin-A2 is recognized by high-avidity T-cells. Int J Cancer 2009;125(10):2474-2478

Krieger D, Moericke A, Oschlies I, Zimmermann M, Schrappe M, Reiter A, Burkhardt B. Frequency and clinical relevance of DNA microsatellite alterations of the CDKN2A/B, ATM and p53 gene loci: a comparison between pediatric precursor T-cell lymphoblastic lymphoma and T-cell lymphoblastic leukemia. Haematologica 2010;95(1):158-162

Lehrnbecher T, Ethier MC, Zaoutis T, Creutzig U, Gamis A, Reinhardt D, Aplenc R, Sung L. International variations in infection supportive care practices for paediatric patients with acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 2009;147(1):125-128

Lücke T, Das AM, Sykora KW, Sauer M, Hartmann H, Grigull L. Stammzelltransplantation bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen. Kinder- und Jugendarzt 2009;40(7):449-456

Maecker-Kolhoff B, Klein C. Das pädiatrische PTLD-Register (Ped-PTLD-Register). Nephrologe 2009;4(4):339-344

Malaise M, Doehner K, Reinhardt D, Debatin KM, Corbacioglu S. Xenotransplant models in AML: First results of the consortium of the AML BFM Study Group. Klin Padiatr 2009;221(3):37

Mishra R, Su W, Pohmann R, Pfeuffer J, Sauer MG, Ugurbil K, Engelmann J. Cell-Penetrating Peptides and Peptide Nucleic Acid-Coupled MRI Contrast Agents: Evaluation of Cellular Delivery and Target Binding. Bioconjug Chem 2009;DOI: 10.1021/bc9000454

Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, Ludwig WD, Ritter J, Harbott J, Mann G,

Klingebiel T, Zintl F, Niemeyer C, Kremens B, Niggli F, Niethammer D, Welte K, Stanulla M, Odenwald E, Riehm H, Schrappe M. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. Leukemia 2010;24(2):265-284

Oschlies I, Salaverria I, Mahn F, Meinhardt A, Zimmermann M, Woessmann W, Burkhardt B, Gesk S, Krams M, Reiter A, Siebert R, Klapper W. Pediatric follicular lymphoma - a clinico-pathological study of a population-based series of patients treated within the NHL-BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) multicenter trials. Haematologica 2010;95(2):253-259

Pushpanathan T, Klusmann J, Li Z, Boehmer K, Godinho FJ, Koch ML, Orkin SH, Reinhardt D. Oncogenic Potential of miR-125b-2 and its Target Genes in Normal and Malignant Hematopoesis. Klin Padiatr 2009;221(3):51

Reinhardt K, Blink M, Sander A, von Neuhoff C, Boehmer K, Kolenova A, Stary J, Mendelova D, Klusmann JH, Schneider D, de Haas V, Rossig C, van den Heuvel HM, Creutzig U, Zwaan CM, Reinhardt D. Prevention of Myeloid Leukemia Possible? 2009;481

Remke M, Pfister S, Kox C, Toedt G, Becker N, Benner A, Werft W, Breit S, Liu S, Engel F, Wittmann A, Zimmermann M, Stanulla M, Schrappe M, Ludwig WD, Bartram CR, Radlwimmer B, Muckenthaler MU, Lichter P, Kulozik AE. High-resolution genomic profiling of childhood T-ALL reveals frequent copy-number alterations affecting the TGF-{beta} and PI3K-AKT pathways and deletions at 6q15-16.1 as a genomic marker for unfavorable early treatment response. Blood 2009;114(5):1053-1062

Rezaei N, Moazzami K, Aghamohammadi A, Klein C. Neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Int Rev Immunol 2009;28(5):335-366

Ripperger T, Beger C, Rahner N, Sykora KW, Bockmeyer CL, Lehmann U, Kreipe HH, Schlegelberger B. Constitutional mismatch repair deficiency and childhood leukemia/lymphoma - report on a novel biallelic MSH6 mutation. Haematologica 2009;DOI: 10.3324/haematol.2009.015503

Schmid H, Jaeger BA, Lohse J, Suttorp M. Longitudinal growth retardation in a prepuberal girl with chronic myeloid leukemia on long-term treatment with imatinib. Haematologica 2009;94(8):1177-1179

Schwermann J, Rathinam C, Schubert M, Schumacher S, Noyan F, Koseki H, Kotlyarov A, Klein C, Gaestel M. MAP-KAP kinase MK2 maintains self-renewal capacity of haematopoietic stem cells. EMBO J 2009;28(10):1392-1406

Stanulla M, Schaeffeler E, Möricke A, Coulthard SA, Cario G, Schrauder A, Kaatsch P, Dördelmann M, Welte K, Zimmermann M, Reiter A, Eichelbaum M, Riehm H, Schrappe M, Schwab M. Thiopurine methyltransferase genetics is not a major risk factor for secondary malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia on Berlin-Frankfurt-Munster protocols. Blood 2009;114(7):1314-1318

Willasch AM, Gruhn B, Coliva T, Kalinova M, Schneider G, Kreyenberg H, Steinbach D, Weber G, Hollink IH, Zwaan CM, Biondi A, van der Velden VH, Reinhardt D, Cazzaniga G, Bader P, Trka J. Standardization of WT1 mRNA quantitation for minimal residual disease monitoring in childhood AML and implications of WT1 gene mutations: a European multicenter study. Leukemia 2009;23(8):1472-1479

Zwaan CM, Reinhardt D, Zimmerman M, Hasle H, Stary J, Stark B, Dworzak M, Creutzig U, Kaspers GJ, on behalf of the International BFM Study Group on Paediatric AML. Salvage treatment for children with refractory first or second relapse of acute myeloid leukaemia with gemtuzumab ozogamicin: results of a phase II study. Br J Haematol 2009;DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.08011.x

Übersichtsarbeiten

Boztug K, Hauck FH, Wintergerst U, Klein C. Quantitative und qualitative Defekte neutrophiler Granulozyten. Monatsschr Kinderheilkd 2009;157(9):861-869

Boztug K, Klein C. Novel genetic etiologies of severe congenital neutropenia. Curr Opin Immunol 2009;21(5):472-480

Klein C, Welte K. Genetic Insights into Congenital Neutropenia. Clin Rev Allergy Immunol 2010;38(1):68-74

Renner ED, Rieber N, Klein C, Albert MH. Angeborene Immundefekte als Multisystemerkrankungen. Monatsschr Kinderheilkd 2009;157(9):870-877

Yetgin S, Obek NY, Masera G, Valsecchi MG, Dacou-Voutetakis C, Loening L, Schrappe M, Zimmermann M, Henze G, von Stackelberg A, Gadner H, Mann G, Attarbaschi A,

Brandalise SR, Carroll WL, Gaynon P, Boyett JM, Nachman J, Devidas M, Sather HN, Escherich G, Janka G, Gelber RD, Sallan SE, Pieters R, Bierings M, Kamps WA, Otten J, Suciu S, Viana MB, Baruchel A, Auclerc M, Perez C, Solidaro A, Stark B, Steinberg D, Koizumi S, Tsurusawa M, Zintl F, Schiller I, Matsuzaki A, Eden TO, Lilleyman JS, Richards S, Steinherz PG, Steinherz L, Kochupillai V, Bakhshi S, Ortega JJ, Nachman J, Appelbaum FR, Cheng C, Pei D, Pui C, Kukure P, Nakazawa S, Tsuchida M, Elphinstone T, Evans V, Gettins L, Hicks C, MacKinnon L, Morris P, Richards S, Wade R, Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia Collaborative Group (CALLCG). Beneficial and harmful effects of anthracyclines in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Br J Haematol 2009;145(3):376-388

Buchbeiträge, Monografien

Creutzig U, Zimmermann M, Kaspers G, Reinhardt D. Postremission Management of Acute Myelogenous Leukemia in Children and Adolescents with and without Hematopoietic Stem Cell Transplantation in European and U.S.Study Groups. In: American Society of Clinical Oncology. [Hrsg.]: American Society of Clinical Oncology educational book (45th Annual Meeting, Spring 2009). Alexandria, Va.: American Society of Clinical Oncology, 2009. S.605-615

Heinemann T, Klein C. Klonierung menschlicher Stammzellen: medizinisch naturwissenschaftliche Konzepte und Ergebnisse der Forschung. In: Rager G, Baumgartner HM. [Hrsg.]: Beginn, Personalität und Würde des Menschen. 3., vollst. neu bearb. und erw. Aufl. Freiburg [u.a.]: Alber, 2009. S.219-318 (Grenzfragen; 32)

Abstracts

2009 wurden 80 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.): Defekte der zellulären Immunantwort bei Tumorpatienten und ihre Überwindung durch Induktion von Immunität gegen breit exprimierte Tumorantigen – präklinische Studien

Grigull, Lorenz (PD Dr. med.): Diagnostik und Therapie opportunistischer Infektionen bei Kindern mit maligner Erkrankung unter besonderer Berücksichtigung invasiver Pilzinfektionen und Granulozyten-Transfusionen

Promotionen

Herbst, Christin (Dr. med.): 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 (Dr. med.): Modulation of TGF-ß receptors in AMKL

Fränzel, Imke (Dr. med.): Escape-Mechanismen der akuten megakaryoblastären Leukämie

Böhmer, Katarina (PhD): miRNA bei der myeloischen Leukämie und Down-Syndrom

Mente, Janette (Dr. med.): Biphänotypische Leukämien

Diplome

Hätscher, Nadine (Dipl.-Biochem.): Untersuchungen einer Punktmutation im hIL10R1-Rezeptor

Master

Lachmann, Nico (M. Sc.): Elucidation of cellular and molecular role of SMAD7 in the development of hematopoietic stem cells

Stipendien

Gross, Benjamin (PhD): miRNAs and their role in normal and malignant hematopoiesis

Heitmann, Kirsten (Dr. med.): „Genome-Wide Retroviral Insertional Mutagene-sis Screening" zur Identifikation von beteiligten Genen und Signaltransduktionswegen bei der Entstehung von Leukämien bei Kindern mit Down Syndrom

Janikova, Katarina (PhD): MiRNA bei der Myeloischen Leukämie und Down-Syndrom

Koch, Mia Lee (Dr. med.): „RNA interference Screen" nach Faktoren, die für die Entstehung der Leukämie bei Kindern mit Down Syndrome verantwortlich sind

Maibach, Stefanie (Dr. med.): 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, Aliaksandra (PhD): Myeloische Leukämie bei Kin-

dern mit Down Syndrome: Untersuchung des Einflusses von Triso-mie 21 und des onkogenen GATA1s in der fetalen Hämatopoese

Pushpanathan, Thanaseelan (PhD): Uncovering the molecular basis of the dominant effect of oncogenic GATA1s

Raghavan, Veera Thangapandi (PhD): „Functional Genomics": Discovery of essential oncogenes by RNA interference screening in myeloid leukemia in Down syndrome

Emmrich, Stephan (PhD): Die Bedeutung von miRNAs bei der Entwicklung der Myeloischen Leukämie bei Kindern mit Down Syndrom und der molekularen Regulation der Hämatopoese

Boztug, Kaan (Dr. med.): Identifizierung neuer Gendefekte bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie

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

Minhas, Ankita: Functional analysis of hax1 in animal models

Wissenschaftspreise

Boztug, Kaan (Dr. med.): Kind-Philipp-Preis der Kind-Philipp-Stiftung für Leukämieforschung: Travel Award der American Society of Hematology (ASH)

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Christoph Klein (Prof. Dr. med.): MHH: Studienkommission MD/PhD Programm, Promotionsausschuss, Klinisches Studienzentrum KS-MHH, Forschungskommission. Koordinator des Deutschen Netzwerkes Primäre Immundefekte, Koordinator des Europäischen Netzwerkes NEUTRO-NET, Koordinator der Studiengruppe Ped-PTLD (Interdisziplinäres Netzwerk zur Erforschung des lymphoproliferativen Erkrankung nach Organtransplantation im Kindesalter). Mitglied des Stipendiaten-Auswahlgremiums der Studienstiftung Cusanuswerk. Gutachterliche Tätigkeit für DFG, BMBF, Deutsche Krebshilfe, Deutsche José-Carreras-Stiftung, Alexander-von-Humboldt Stiftung, German-Israeli-Foundation, und viele wissenschaftliche Journale wie z.B. New England Journal Medicine, Nature Medicine, Nature Reviews Immunology, Journal of Experimental Medicine, BLOOD, Molecular Therapy, Journal of Pediatrics, Pediatrics. u. v.a.

Cornelia Wermes (Dr. med.): Mitglied des Ärztlichen Beirats der Deutschen Hämophiliegesellschaft

Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese

Direktor: Prof. Dr. Karl H. Welte
Tel.: 0511 / 532-6710 • E-Mail: welte.karl.h@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/12105.html

Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Abteilung Molekulare Hämatopoese wird maßgeblich durch die klinische Forschung und Grundlagenforschung auf dem Gebiet der angeborenen Erkrankungen der Blutbildung bestimmt. Mitglieder der Abteilung haben auf diesem Gebiet international beachtete Pionierarbeit geleistet. Beispielsweise wurden mehrere neue und wichtige Signalwege in der Entwicklung myeloider Zellen und in der Leukämogenese identifiziert. Darüber hinaus ist die Europazentrale des Internationalen Registers für die schwere chronische Neutropenie hier angesiedelt. Die Mitglieder der Abteilung sind in mehreren Forschungsnetzwerken federführend beteiligt, die von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung und der Europäischen Union finanziert werden.

Forschungsprojekte

Nicotinamid-Phosphorybosiltransferase (Nampt) sowie Nicotinamide (Vitamin B3) induziert NAD+/ SIRT1/C/EBP/G-CSF-gesteuerte Granulopoese

Die neutrophile Granulopoese wird durch den Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (G-CSF) gesteuert. Zu den Krankheiten, die einen gestörten G-CSF:G-CSFR- vermittelten Signalweg aufweisen, gehört die schwere angeborene Neutropenie (congenital neutropenia; CN). CN ist eine Erkrankung der Myelopoese, die durch verschiedene angeborene bzw. vererbte Gen-Mutationen (ELA2, HAX1, etc.) verursacht wird und phänotypisch durch einen selektiven Ausreifungsstopp der myeloischen Vorläuferzellen auf der Stufe der Promyelozyten im Knochenmark und eine stark erniedrigte Zahl neutrophiler Granulozyten im peripheren Blut (stets unter 200/µl) gekennzeichnet ist. In 95% der CN-Patienten führt die tägliche subkutane Therapie mit pharmakologischen Dosen von G-CSF (bis zu 80 ug/kg/Tag) zu einem Anstieg der Granulozytenzahl auf über 1000/ul. CN ist ein prä-leukämisches Syndrom, das Risiko eine akute myloische Leukämie (AML) zu entwickeln, liegt bei CN-Patienten über 20%. Diese Daten deuten darauf hin, dass die „downstream" Signalwege des G-CSF-Rezeptors in myeloischen Zellen von CN-Patienten stark beeinträchtigt sind. Wir postulieren, dass die Analyse der G-CSFR Signalwege (Signalproteine und Transkriptionsfaktoren) in hämatopoetischen Zellen von CN-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen pathomechanistische Veränderungen der post-transkriptionellen Modifizierung aufzeigen und zur Identifizierung neuer G-CSF Signalwege auch in der normalen Myelopoese führen.

Wir konnten zeigen, dass der LEF-1 Transkriptionsfaktor in Promyelozyten von CN-Patienten nicht exprimiert wird, während die LEF-1 Expression in Promyleozyten von gesunden Kontrollpersonen sehr hoch ist. Die Regulation der Granulopoese in gesunden Personen geschieht durch die Bindung von LEF-1 an den C/EBPα und ELA2 Promoter. C/EBPα ist ein myeloisch-spezifischer Transkriptionsfaktor der die granulozytäre Differenzierung steuert. C/EBPα Expression in Promyelozyten von CN-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen ist ebenfalls stark reduziert. Die Behandlung mit G-CSF führt zur myeloischer Differenzierung von LEF-1/C/EBPα defizienten hämatopoetischen Zellen von CN-Patienten. Grund dafür ist die Hyperaktivierung des Enzyms Nicotinamid-Phosphorybosiltransferase (Nampt), ein Schlüssel-Enzym in der NAD+ Produktion. Wir konnten zeigen, dass Nampt eine zentrale Rolle in der Regulierung der NAD+-abhängigen Protein-Deazetylasen, den sogenannten Sirtuinen (SIRTs), spielt. SIRT1 ist eine Histon- bzw.

Protein-Deacetylase und wir konnten zeigen, dass nach der Aktivierung durch NAD+, SIRT1 an myeloisch-spezifischen Transkriptionsfaktoren C/EBPα und C/EBPβ bindet und sie aktiviert. Dies führt zur Aktivierung von G-CSF und G-CSFR, die Zielgene von C/EBPs sind. Auf solcher Weise wird ein autoregulatory Loop für G-CSF:G-CSFR Aktivierung initiiert. Die G-CSF-gesteuerte granulozytäre Ausreifung von CN Promyelozyten wird durch SIRT-abhängige Aktivierung von C/EBPβ in Abwesenheit von C/EBPα reguliert. Die Effekte von Nampt auf Granulopoese bei gesunden Menschen und bei CN Patienten.

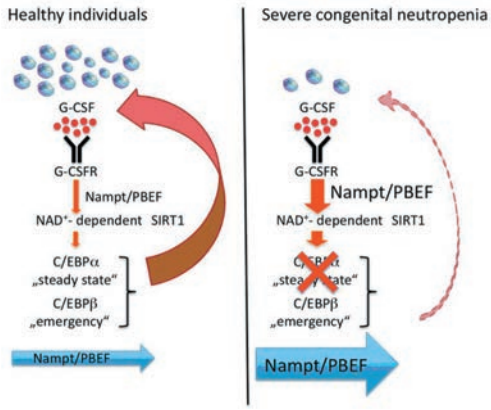


Abb. 1: Erstaunlicherweise führt die Behandlung mit Nicotinamide (Vitamin B3), dem Substrat für Nampt, zur Produktion von neutrophilen Granulozyten in gesunden Kontrollpersonen. Dieses Ergebnis bestätigt die in vitro Befunde. [siehe Abb. 2]

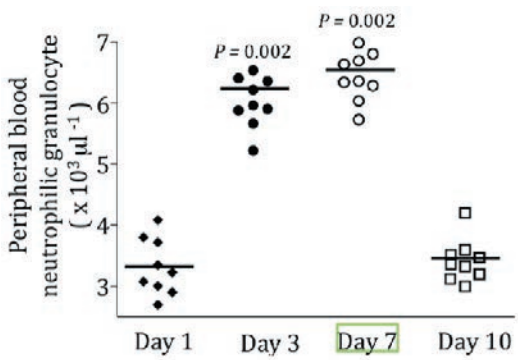


Abb. 2: Erhöhte Produktion von neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut von gesunden Kontrollpersonen nach der Gabe von Nicotinamide (Vitamin B3).

Projektleitung: Skokowa Julia, (Dr. med. PhD), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.), Physiologische Chemie, Baum, Christopher (Prof. Dr.), Experimentelle Hämatologie; Förderung: Elternverein Krebskranker Kinder Hannover e. V., Madeleine-Schickedanz-Kinderkrebsstiftung, José Carreras Leukämie Stiftung e. V., REBIRTH Excellence Cluster

Weitere Forschungsprojekte

Die Rolle von TPO, c-Mpl und der c-Mpl abhängigen Signaltransduktion bei angeborenen Störungen der Hämatopoese

Projektleitung: Ballmaier, Matthias (Dr. rer. nat.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 566 (Teilprojekt A05)

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 (Teilprojekt A3)

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)

Netzwerk „German Network on Congenital Bone Marrow Failure Syndromes" (bmfs-network)

Projektleitung: Netzwerksprecher: Welte, Karl (Prof. Dr. med.), Netzwerkkoordinator: Zeidler, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung

Netzwerkkoordination

Projektleitung: Welte Karl (Prof. Dr. med.), Cornelia Zeidler (Dr. med.); Förderung: BMBF, Netzwerk „Angeborene Störungen der Blutbildung" (Teilprojekt 1.1)

Zentrale nationale Datenbank

Projektleitung: Cornelia Zeidler (Dr. med.); Förderung: BMBF, Netzwerk „Angeborene Störungen der Blutbildung" (Teilprojekt 1.2)

Plattform für die hochauflösende genetische Charakterisierung von sekundären akuten Leukämien und Identifizierung von neuen krankheit-verursachenden Gen-Mutationen bei Patienten mit angeborenen Erkrankungen der Blutbildung

Projektleitung: Welte Karl (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Päd. Hämatologie; Schlegelberger Brigitte (Prof. Dr. med.), Zell-Molekularpathol., Stanulla, Martin (Prof. Dr. med.), Klinik Allg. Pädiatrie Kiel, Päd. Hämatologie und Onkologie, Steinemann, Doris (Dr. rer. nat.), Zell-/Molekularpathol.; Zeidler, Cornelia (Dr. med.), Niedersachsenprofessur; Förderung: BMBF, Netzwerk „Angeborene Störungen der Blutbildung" (Teilprojekt 1.3)

Inzidenz und klinischer Verlauf von Patienten mit kongenitaler Neutropenie unter Berücksichtigung der verschiedenen Subtypen

Projektleitung: Zeidler, Cornelia (Dr. med.); Förderung: BMBF, Netzwerk „Angeborene Störungen der Blutbildung" (Teilprojekt 2.1)

Molekulare Diagnose von schweren kongenitalen Neutropenien und Leukämogenese

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)

Molekulare Pathophysiologie von kongenitalen Neutropenien

Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Netzwerk „Angeborene Störungen der Blutbildung" (Teilprojekt 2.3)

Pathophysiologische Mechanismen von angeborenen 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)

Phenotypic and functional analysis of bone marrow progenitor cell compartments in congenital bone marrow failure syndromes

Projektleitung: Ballmaier, Matthias (Dr. rer. nat.), Germeshausen, Manuela (Dr. rer. nat.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Netzwerk „Angeborene Störungen der Blutbildung" (Teilprojekt 6.1.3)

The role of mutations in the gene for neutrophil elastase in the pathophysiology of congenital neutropenia

Projektleitung: Ballmaier, Matthias (Dr. rer. nat.), Germeshausen, Manuela (Dr. rer. nat.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Netzwerk „Angeborene Störungen der Blutbildung" (Teilprojekt 6.2.2)

Inherited thrombocytopenias: megakaryocytic development

Projektleitung: Ballmaier, Matthias (Dr. rer. nat.), Germeshausen, Manuela (Dr. rer. nat.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Netzwerk „Angeborene Störungen der Blutbildung" (Teilprojekt 6.3.2)

Severe Chronic Neutropenia International Registry

Projektleitung: Zeidler, Cornelia (Dr. med.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: BMWF, NIH, Amgen Inc. Scientific/Educational Support

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

Projektleitung: Skokowa, Julia (Dr. med. PhD), Welte Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Analyse der Rolle von Sirtuin-1 induzierter De-Acetylierung von Tumor-Suppressorgenen p53 und FOXO3a in der Leukämogenese bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie

Projektleitung: Thakur, Basant (PhD), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: José Carreras Leukämiestiftung e.V.

Analyse der Rolle der Sirtuin-2 induzierter De-Acetylierung von Transkriptionsfaktoren in der Leukämogenese bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie

Projektleitung: Skokowa, Julia (Dr.med., PhD), Dan Lan (Dr.med.); Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH

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 Kinderkrebsstiftung

Regulation von LEF-1 (Lymphoid enhancer binding factor 1) Transcriptionsfaktors in der Hämatopoese

Projektleitung: Skokowa, Julia (Dr. med. PhD); Förderung: Dieter Schlag Stiftung

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.)

Originalpublikationen

Ballmaier M, Germeshausen M. Advances in the understanding of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. Br J Haematol 2009;146(1):3-16

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, Bellanne-Chantelot C, Rezaei N, Mönkemöller K, Irani-Hakimeh N, Bakker H, Gerardy-Schahn R, Zeidler C, Grimbacher B, Welte K, Klein C. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. N Engl J Med 2009;360(1):32-43

Carlens J, Wahl B, Ballmaier M, Bulfone-Paus S, Förster R, Pabst O. Common gamma-chain-dependent signals confer selective survival of eosinophils in the murine small intestine. J Immunol 2009;183(9):5600-5607

Christgen M, Bruchhardt H, Hadamitzky C, Rudolph C, Steinemann D, Gadzicki D, Hasemeier B, Römermann D, Focken T, Krech T, Ballmaier M, Schlegelberger B, Kreipe H, Lehmann U. Comprehensive genetic and functional characterization of IPH-926: a novel CDH1-null tumour cell line from human lobular breast cancer. J Pathol 2009;217(5):620-632

Christgen M, Geffers R, Ballmaier M, Christgen H, Poczkaj J, Krech T, Kreipe H, Lehmann U. Downregulation of the fetal stem cell factor SOX17 by H33342: A mechanism responsible for differential gene expression in breast cancer side population cells. J Biol Chem 2010;285(9):6412-6418

Germeshausen M, Kratz CP, Ballmaier M, Welte K. RAS and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia. Blood 2009;114(16):3504-3505

Ghosh A, Koestner W, Hapke M, Schlaphoff V, Länger F, Baumann R, Koenecke C, Cornberg M, Welte K, Blazar BR, Sauer MG. Donor T cells primed on leukemia lysate-pulsed recipient APCs mediate strong graft-versus-leukemia effects across MHC barriers in full chimeras. Blood 2009;113(18):4440-4448

Hong HS, Bhatnagar N, Ballmaier M, Schubert U, Henklein P, Volgmann T, Heiken H, Schmidt RE, Meyer-Olson D. Exogenous HIV-1 Vpr disrupts IFN-alpha response by plasmacytoid dendritic cells (pDCs) and subsequent pDC/NK interplay. Immunol Lett 2009;125(2):100-104

Hong HS, Eberhard JM, Keudel P, Bollmann BA, Ballmaier M, Bhatnagar N, Zielinska-Skowronek M, Schmidt RE, Meyer-Olson D. HIV infection is associated with a preferential decline in less differentiated CD56dim CD16+ NK cells. J Virol 2010;84(2):1183-1188

Hussein K, Bock O, Theophile K, Schlue J, Ballmaier M, Kröger N, Göhring G, Büsche G, Kreipe H. Biclonal expansion and heterogeneous lineage involvement in a case of chronic myeloproliferative disease with concurrent MPLW515L/JAK2V617F mutation. Blood 2009;113(6):1391-1392

Kidas E, Möricke A, Beier R, Welte K, Schrappe M, Stanulla M, Grigull L. Genetic polymorphisms of the lymphotoxin alpha gene are associated with increased risk for lethal infections during induction therapy for childhood acute leukemia: a case-control study. Int J Hematol 2009;89(5):584-591

Klein C, Welte K. Genetic Insights into Congenital Neutropenia. Clin Rev Allergy Immunol 2010;38(1):68-74

Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, Ludwig WD, Ritter J, Harbott J, Mann G, Klingebiel T, Zintl F, Niemeyer C, Kremens B, Niggli F, Niethammer D, Welte K, Stanulla M, Odenwald E, Riehm H, Schrappe M. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. Leukemia 2010;24(2):265-284

Saran N, Lyszkiewicz M, Pommerencke J, Witzlau K, Vakilzadeh R, Ballmaier M, von Boehmer H, Krueger A. Multiple extra-thymic precursors contribute to T cell development with different kinetics. Blood 2010;115(6):1137-1144

Schwarz AK, Stanulla M, Cario G, Flohr T, Sutton R, Möricke A, Anker P, Stroun M, Welte K, Bartram CR, Schrappe M, Schrauder A. Quantification of free total plasma DNA and minimal residual disease detection in the plasma of children with acute lymphoblastic leukemia. Ann Hematol 2009;88(9):897-905

Skokowa J, Fobiwe JP, Dan L, Thakur BK, Welte K. Neutrophil elastase is severely down-regulated in severe congenital neutropenia independent of ELA2 or HAX1 mutations but dependent on LEF-1. Blood 2009;114(14):3044-3051

Skokowa J, Lan D, Thakur BK, Wang F, Gupta K, Cario G, Brechlin AM, Schambach A, Hinrichsen L, Meyer G, Gaestel M, Stanulla M, Tong Q, Welte K. NAMPT is essential for the G-CSF-induced myeloid differentiation via a NAD(+)-sirtuin-1-dependent pathway. Nat Med 2009;15(2):151-158

Skokowa J, Welte K. Dysregulation of myeloid-specific transcription factors in congenital neutropenia. Ann N Y Acad Sci 2009;1176:94-100

Stanulla M, Schaeffeler E, Möricke A, Coulthard SA, Cario G, Schrauder A, Kaatsch P, Dördelmann M, Welte K, Zimmermann M, Reiter A, Eichelbaum M, Riehm H, Schrappe M, Schwab M. Thiopurine methyltransferase genetics is not a major risk factor for secondary malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia on Berlin-Frankfurt-Munster protocols. Blood 2009;114(7):1314-1318

Übersichtsarbeiten

Valera ET, Brassesco MS, Germeshausen M, Silveira Vda S, Queiroz RG, Roxo P, Scrideli CA, de Menezes UP, Ferriani V, Tone LG. Acute lymphoblastic leukemia following severe congenital neutropenia or de novo ALL? Leuk Res 2009;33(9):e139-42

Welte K, Zeidler C. Severe congenital neutropenia. Hematol Oncol Clin North Am 2009;23(2):307-320

Wicke DC, Meyer J, Buesche G, Heckl D, Kreipe H, Li Z, Welte KH, Ballmaier M, Baum C, Modlich U. Gene Therapy of Mpl Deficiency: Challenging Balance Between Leukemia and Pancytopenia. Mol Ther 2010;18(2):343-352

Abstracts

2009 wurden 16 Abstracts publiziert.

Promotionen

Dan, Lan (Dr. med.): NAMPT is essential for the G-CSF–induced myeloid differentiation via a NAD+–sirtuin-1–dependent pathway

Thimm, Lavinia (Dr. med.): Die Rolle von gp130 bei der megakaryozytären Entwicklung – Untersuchungen zum Einfluss von IL-6 und HyperIL-6 auf die in vitro Megakaryopoese aus humanen CD34+ Zellen

Stipendien

Dan, Lan (Dr. med.): Stipendium über die Gesellschaft der Freunde der MHH; „Die Rolle von Nicotinamide Phosphoribosyltransferase (Nampt)/SIRT2 in „normaler" und maligner Hämatopoese"

Happle, Christine (Dr. med.): Stipendium über das MD/PhD-Programm der MHH; „NETs formation and mechanisms of leukemogenesis in patients with severe congenital neutropenia"

Gupta, Kshama: Stipendium über die Gesellschaft der Freunde der MHH; „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"

Wissenschaftspreise

Skokowa, Julia (Dr. med., PhD): Rudolf Schoen-Preis der Gesellschaft der Freunde der Medizinischen Hochschule Hannover e. V.; Fritz-Lampert-Preis der DGHO für die beste zukunftsweisende Arbeit auf dem Gebiet der Kinderhämatologie im deutschen und russischen Sprachraum

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Welte, Karl (Prof. Dr. med.): Sprecher des SFB 566 der Medizinischen Hochschule Hannover; Leiter des BMBF-Netzwerkes „Angeborene Störungen der Blutbildung", Mitglied des Wissenschaftsbeirates der José Carreras Leukämie-Stiftung

Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. Armin Wessel
Tel.: 0511 / 532-6751 • E-Mail: wessel.armin@mh-hannover.de • http://kinderkardiologie.mh-hannover.de

Forschungsprofil

Unsere Abteilung verfolgte auch im Jahre 2009 innovative Projekte in der Forschung. In der Grundlagenforschung bilden weiterhin in vivo 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
- Entwicklung und Etablierung einer neue Methode zur automatischen Konturerkennung, Segmentierung der Gewebegrenzen und Positionskontrolle des schlagenden embryonalen Herzens für die automatische Funktionsanalyse während der Zeitrafferstudien der Herzfehlerentstehung
- In vivo Studien zur Biomechanik und Pumpfunktion des embryonalen Herzschlauchs mit High-resolution real-time Optical Coherence Tomography (OCT)
- Studien zur Morphogenese von komplexen Herzfehlern unter Einsatz verschiedener teratogener Substanzen und mikrochirurgischen Verfahren
- 3D-Darstellung des embryonalen Herzens mittels Mikro-Computertomographie (µCT)
- 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

Automatische Segmentierung der Gewebegrenzen eines schlagenden embryonalen Hühnerherzens im 2D-Videobild

Die Herzentwicklung ist ein sehr dynamischer Vorgang, bei dem schon kleinste Einflüsse die strukturelle und funktionelle Entwicklung des Herzens so beeinflussen können, dass verschiedene Formen von Herzfehlbildungen resultieren. Die Bildgebung in einer hierfür entwickelten Klimakammer ermöglicht es, die entscheidenste Phase der Herzentwicklung, die sog. Herzschleifenbildung (Cardiac Looping), kontinuierlich in vivo zu visualisieren. Über einen Zeitraum von bis zu 50 Stunden sind das Herz und dessen Funktion im Kamerabild beobachtbar, bevor der sich schließende Brustkorb detaillierte Aufnahmen unmöglich macht. In der so sichtbaren Frühphase der Herzentwicklung zeichnen sich jedoch bereits erste Abweichungen von der Normalentwicklung ab, die am Ender der weiteren Entwicklung sich beim ausgebildeten Herzen in Form eines ausgeprägten Herzfehlers äußern kann. Um den Prozess der Herzentwicklung zusammenhängend überwachen zu können, ist es notwendig, eine automatische Segmentierung des schlagenden Herzens vorzunehmen, um aus den ermittelten Konturen Parameter zu Funktion und Morphologie des Herzens abzuleiten.

Die Segmentierung der Gewebegrenzen beim schlagenden embryonalen Herzen ist aufgrund der schwach definierten Weichteilgrenzen nicht ohne die Verwendung von Vorwissen möglich. Im Folgenden soll die Bilddatenverarbeitung und der verwendete modellbasierte Segmentierungsalgorithmus vorgestellt werden.

Methodik:
Bilddatenverarbeitung: Als Kamerasystem kommt eine monochrome Hochgeschwindigkeitskamera (Pulnix TM-6710 CL, Jai Pulnix Inc., Sunnyvale, Ca, USA) mit entsprechender Mikroskopoptik zum Einsatz, die eine Auflösung von 640x480 Bildpunkten bei 120 Bildern/s liefert. Stand der Technik ist die Aufnahme kurzer Videosequenzen zu definierten Zeitpunkten, um daraus von Hand Endsystole und Enddiastole zu extrahieren. Anhand manuell gesetzter Landmarken in den beiden charakteristischen Herzphasen können neben Herzzeitvolumen (CO) auch andere kardiale Funktionsparameter

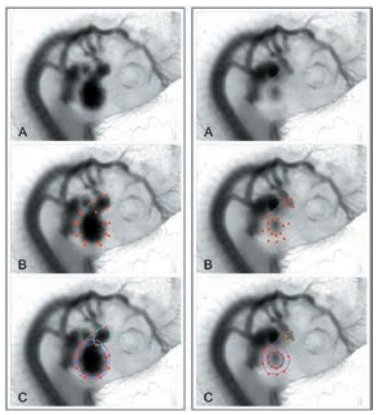


Abb: 1: Bisher verwendetes Verfahren (HeartMetrics) zur manuellen Bestimmung von Funktionsparamern (A: die selektierten Bilder in End-diastole and End-systole; B: Landmarks; C: Tracing).

wie VerkÄurzungsfraktion des Herzdurchmessers (SF) oder die systolische Flächenverkleinerung (FAC) abgeschätzt werden (Abb. 1). Es besteht die Möglichkeit, auch längere Filmsequenzen direkt zu speichern, allerdings ist der Speicherplatzbedarf einer zweitägigen Aufnahme enorm. Kontinuierliche Untersuchungen über längere Zeiträume sind aufgrund des hohen Zeitaufwandes der manuellen Segmentierung nicht möglich. Die automatische Segmentierung des Herzens verfolgt das Ziel, einige Nachteile dieses Vorgehens zu eliminieren. Eine kontinuierliche Segmentierung jedes Herzschlages nicht nur in Endssystole und Enddiastole soll erfolgen, das Verfahren soll für einen Online-Einsatz geeigent sein, um auch ohne Videoaufnahmen wichtige Funktionsparameter des Herzens zu dokumentieren und Position und Orientierung des Herzens sollen verfolgt werden, um auf Lageänderungen des Herzens reagieren zu können.

Active Appearance Modell: Active Shape Modelle (ASM) und Active Appearance Modelle (AAM) beschreiben eine formveränderliche Textur wie das Herz als auf Trainingsdaten basierendes statistisches Modell und sind bereits für die Segmentierung des Myokards in Magnetresonanztomographie- und Ultraschalldatensätzen erfolgreich eingesetzt worden (Abb. 2). In den vorliegenden 2D-Videoaufnahmen sind die Gewebegrenzen zwischen dem blutgefüllten

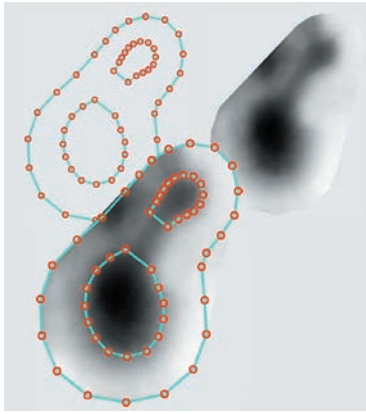


Abb. 2: Embryonales Herzmodell als Active-Appearance-Modell.

Innenbereich und dem Myokard, sowie zum umgebenden Gewebe aufgrund der sehr weichen Übergänge schwierig zu detektieren, zugleich ist die Formänderung während der Kontraktion beim embryonalen Herzen deutlich größer. Aus diesen Gründen wurde ein Segmentierungsansatz mit AAM gewählt, der neben Form auch die Erscheinung, d.h. Pixelintensitäten modelliert. Für die Modellbildung ist die Auswahl der Trainingsdaten von entscheidender Bedeutung, sie müssen alle später vorkommenden Variationen abdecken, das bedeutet neben Deformation aufgrund der Kontraktion auch pathologische Veränderungen sowie verschiedene Entwicklungsphasen. Zur Demonstration der Anwendbarkeit des Algorithmus wurden im Folgenden lediglich gesunde Embryonen im Alter von etwa 3 Tagen im Entwicklungsstadium HH 18, einer Einteilung der Embryonalentwicklung beim Huhn nach Hamburger und Hamilton in 46 Schritte, ausgewählt. Das Formmodell umfasst 54 Landmarken, die nach einem speziellen Muster auf Innen- und Außenkontur verteilt sind. Dabei kommt eine Art Schablone zum Einsatz, die ausgehend vom Zentrum des Ausflusstraktes und des Ventrikels entlang der Kontraktionsrichtung des Gewebes eine Zuordnung der korrespondierenden Landmarken erlaubt. Eine Besonderheit stellt die starke Deformation des Herzens und das Aufteilen der Blutmenge in getrennte Bereiche des Ein- und Ausflusstraktes während des Schlages dar. Da die Anwendung der Hauptkomponentenanalyse (PCA) auf den aus den Koordinaten der 54 Landmarken bestehenden Shapevektor eine konstante Anzahl von Landmarken in jedem Trainingsbild fordert, fallen die Landmarken der Innenstruktur zusammen, wenn die Innenwände des Myokards das Blut vollständig verdrängen. Die aus den Landmarken der Trainingsbildern gewonnen Formen (Shapes) werden zunächst mittels Procrustes-Analyse optimal aneinander ausgerichtet und durch Anwendung der Hauptkomponentenanalyse ins Shape-Modell überführt.

Die Variation im Trainingsdatensatz lässt sich so über einen Basisshape (Mittelwert der Landmarken Äuber die Anzahl der Trainingsdaten) und eine Linearkombination aus Shapevektoren beschreiben. Um die PCA auch auf die Textur anwenden zu können, müssen die Pixelintensitäten der verschiedenen Formen zunächst in eine Referenzform, den Basisshape transformiert werden. In diesem kann die Textur analog zur Form über eine PCA als Basisvektor und eine Linearkombination von Appearancevektoren beschrieben werden. Die Transformation geschiet durch Aufteilung in durch die Landmarken aufgespannte Dreiecke und eine stückweise affine Abbildung der Pixel in das entsprechende Dreieck im Basisshape. So kann die Variation im Trainingsdatensatz durch wenige Parameter effektiv beschrieben werden. Bei der klassischen Form der AAM reduziert eine dritte PCA auf Textur und Form die notwendigen Parameter erheblich, die so nicht mehr zu trennende Beschreibung von Form und Textur macht den Einsatz schneller Fitting-Algorithmen allerdings unmöglich. Im Hinblick auf die Anforderungen an die Segmentierung im Bezug auf die Laufzeit

wurden getrennte Shape- und Appearancemodelle verwendet, so dass der Inverse-Compositional- oder Baker-Dellaert-Matthews-Algorithmus für die Modellanpassung eingesetzt werden konnte. Dieser versucht die Abweichung von Modell und der in den Basisshape transformierten Bilddaten zu minimieren. Die Implementierung der Algorithmen erfolgte mit OpenCV.

Ergebnisse

Antrainiert wurde ein Modell mit 5 verschiedenen Embryonen für das Entwicklungsstadium HH 18, das daraufhin auf 3 weitere, dem Modell unbekannte, aber in der Erscheinung sehr ähnliche Embryonen angewandt wurde. Abbildung 3 zeigt das Einschwingverhalten des AAM auf die Herzkontur bei schlechter Initialisierung, die Abweichungen beim Verfolgen des Herzens von Bild zu Bild sind deutlich geringer [Abbildung 3]. Während des Verfolgens der Herzbewegung

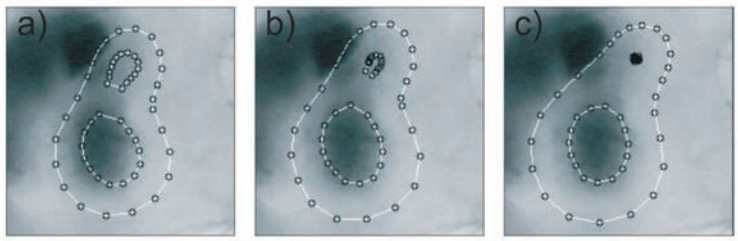


Abb. 3: Schrittweise Anpassung des Modells an den Bildinhalt. a) Initialisierung, b) nach 4 Iterationsschritten, c) nach 14 Iterationsschritten.

sind im Schnitt 6 Iterationsschritte pro Bild notwendig, der inverse Fitting-Algoritmus nach Baker-Dellaert-Matthews benötigt pro Bild damit etwa eine Rechenzeit von 25 ms auf einem 2 GHz Core-2-Duo-Rechner, bei dem jedoch nur ein Kern genutzt werden konnte. Die Trackingeigenschaften wurden durch eine Verschiebung des Bildausschnittes überprüft, der eine Bewegung des Embryos relativ zur Kamera simuliert. Abbildung 4 zeigt, wie der Algorithmus neben der Kontraktionsbewegung auch Rotations- und Translationsbewegungen des Embryos zuverlässig verfolgt, lediglich bei ruckartigen Bewegungen wird das schlagende Herz verloren [Abbildung 4].

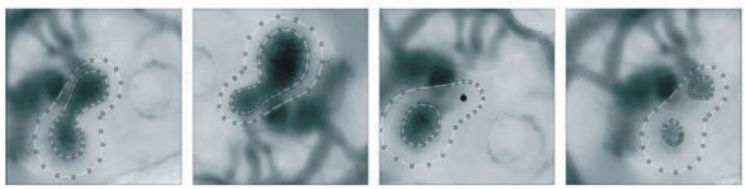


Abb. 4: Darstellung der Folgeeigenschaften des Algorithmus in einer Videosequenz. Rotations- und Translationsbewegungen des Embryos werden korrekt erfasst.

Zusammenfassung

Es wurde ein Verfahren zur automatischen Segmentierung eines schlagenden embryonalen Hühnerherzens mit Active Appearance Modellen (AAM) präsentiert. Das betrachtete embryonale Herz unterliegt einer starken Kontraktionsbewegung in deren Zuge aus Teilen der Herzens der komplette Blutinhalt verdrängt wird. Die beschreibenden Landmarken fallen in einem Punkt zusammen, so dass die bei der stückweise affinen Abbildung in den Basisshape transformierten Pixelwerte mit großen Unsicherheiten behaftet sind. Es zeigten sich allerdings sehr gute Segmentierungs- und Trackingergebnisse. Die erreichten Rechenzeiten pro Bild lassen auf einen Online-Einsatz des Verfahrens hoffen, was zur Vermeidung speicherintensiver Videoaufzeichnungen führen würde, so dass die Dokumentation der Herzfunktion und Herzentwicklung in Echtzeit erfolgen könnte. Die vorgestellten Algorithmen greifen kein Vorwissen zu Periodizität und somit Vorhersagbarkeit der Herzbewegung auf; es bleibt in zukünftigen Studien zu prüfen ob eine Genauigkeitssteigerung durch die Verwendung beispielsweise von sog. Active Appearance Motion Modellen (AAAM) möglich ist, allerdings stellt die dafür notwendige exakte Unterteilung der Herzschläge ohne EKG-Triggerung ein Problem dar.

Projektleitung: Yelbuz, Mesud T (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: 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

„Form follows function" – Sequentielle Analyse von Form und Funktion des schlagenden frühembryonalen Herzens unter „natürlichen" experimentellen Bedingungen in einer neuartigen Klimakammer

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

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

Chronische Rechtsherzinsuffizienz (Klinische Studie, multizentrisch)

Projektleitung: Wessel, Armin (Prof. Dr.med); Kooperationspartner: Kompetenznetz „Angeborene Herzfehler"; Förderung: BMBF

Pulmonale Hypertension (Klinische Studie, multizentrisch)

Projektleitung: Bertram, Harald (PD 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: Breymann, Thomas (Dr. med.) HTTG Chirurgie MHH

Langzeitverlauf bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom (Klinische Studie)

Projektleitung: Wessel, Armin (Prof. Dr.med); Kooperationspartner: Pankau, Rainer (Prof. Dr. med.) Kinderklinik Walsrode

Frühe Reintervention bei Kleinkindern nach Fallot Korrektur

Projektleitung: Burkhard (Dr. med.), Danne, Friederike (Dr. med.); Kooperationspartner: Kompetenznetz „Angeborene Herzfehler"; Förderung: BMBF

Originalpublikationen

Boethig D, Westhoff-Bleck M, Hecker H, Ono M, Goerler A, Sarikouch S, Breymann T. Bovine jugular veins in the pulmonary position in adults- 5 years' experience with 64 implantations. Thorac Cardiovasc Surg 2009;57(4):196-201

Breymann T, Blanz U, Wojtalik MA, Daenen W, Hetzer R, Sarris G, Stellin G, Planche C, Tsang V, Weissmann N, Boethig D. European Contegra multicentre study: 7-year results after 165 valved bovine jugular vein graft implantations. Thorac Cardiovasc Surg 2009;57(5):257-269

Geyer S, Norozi K, Buchhorn R, Wessel A. Chances of employment in women and men after surgery of congenital heart disease: comparisons between patients and the general population. Congenit Heart Dis 2009;4(1):25-33

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 2009;30(4):513-515

Männer J, Thrane L, Norozi K, Yelbuz TM. In vivo imaging of the cyclic changes in cross-sectional shape of the ventricular segment of pulsating embryonic chick hearts at stages 14 to 17: a contribution to the understanding of the ontogenesis of cardiac pumping function. Dev Dyn 2009;238(12):3273-3284

Meyburg J, Das AM, Hoerster F, Lindner M, Kriegbaum H, Engelmann G, Schmidt J, Ott M, Pettenazzo A, Lücke T, Bertram H, Hoffmann GF, Burlina A. One liver for four children: first clinical series of liver cell transplantation for severe neonatal urea cycle defects. Transplantation 2009;87(5):636-641

Norozi K, Binder L, Brack C, Potthoff L, Hess G, Wessel A. Intravenous luteinizing hormone-releasing hormone has no effect on serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children and adolescents. Pediatr Int 2009;51(2):283-288

Ono M, Goerler H, Boethig D, Bertram H, Westhoff-Bleck M, Haverich A, Breymann T. Improved results after repair of complete atrioventricular septal defect. J Card Surg 2009;24(6):732-737

Ono M, Goerler H, Boethig D, Breymann T. Surgical removal of Kirschner wire from the right ventricle, migrated from the femur. Eur J Cardiothorac Surg 2010;37(2):486

Ono M, Goerler H, Boethig D, Westhoff-Bleck M, Breymann T. Combined aortic root and right ventricular outflow tract replacement with mechanical conduits in adult patients after repeated surgery for congenital heart disease. Thorac Cardiovasc Surg 2009;57(7):395-398

Ono M, Goerler H, Boethig D, Westhoff-Bleck M, Breymann T. Current surgical management of ascending aortic aneurysm in children and young adults. Ann Thorac Surg 2009;88(5):1527-1533

Osthaus WA, Boethig D, Winterhalter M, Huber D, Goerler H, Sasse M, Sumpelmann R. First experiences with intraoperative Levosimendan in pediatric cardiac surgery. Eur J Pediatr 2009;168(6):735-740

Osthaus WA, Witt L, Johanning K, Boethig D, Winterhalter M, Huber D, Heimbucher C, Suempelmann R. Equal effects of gelatin and hydroxyethyl starch (6% HES 130/0.42) on modified thrombelastography in children. Acta Anaesthesiol Scand 2009;53(3):305-310

Schoof S, Norozi K, Breymann T, Wessel A, Bertram H. Cough: a potentially life-threatening condition after interventional closure of atrial septal defect. Circ Cardiovasc Imaging 2009;2(5):e30-1

Thrane L, Larsen HE, Norozi K, Pedersen F, Thomsen F, Trojer M, Yelbuz TM. Field programmable gate array-based real-time optical Doppler tomography system: In vivo imaging of cardiac dynamics in the chick embryo. Opt Eng 2009;48(2):023201

Wermter B, Sasse M, Teixido ML. Von der Reanimation zur Rehabilitation: 14jähriges Mädchen mit Waterhouse-Friderichsen-Syndrom und septischem Schock. Intensiv-News 2009;4:

Buchbeiträge, Monografien

Köditz H. Kardiologische/kardiochirurgische Intensivmedizin. In: Kretz F -J, Beushausen T, Benno M, Roth B. [Hrsg.]: Kinder Notfall-Intensiv: lebensrettendes Know-how. 3. Aufl. München: Urban & Fischer, 2009. S.295-309

Sasse M. Kreislauftherapie. In: Kretz F -J, Beushausen T, Benno M, Roth B. [Hrsg.]: Kinder Notfall-Intensiv: lebensrettendes Know-how. 3. Aufl. München: Urban & Fischer, 2009. S.78-85

Thommes J, Yelbuz TM. Automatische Segmentierung der Gewebegrenzen eines schlagenden embryonalen Hühnerherzens im 2D-Videobild. In: Meinzer Hans-Peter, Deserno Thomas M, Handels Heinz, Tolxdorff Thomas, Workshop Bildverarbeitung für die Medizin. [Hrsg.]: Bildverarbeitung für die Medizin 2009: Algorithmen - Systeme - Anwendungen; Proceedings des [BVM]-Workshops vom 22. bis 25. März 2009 in Heidelberg. Berlin u.a.: Springer, 2009. S.336-340 (Informatik aktuell)

Wessel A. EKG und Echkardiographie. In: Kretz F -J, Beushausen T, Benno M, Roth B. [Hrsg.]: Kinder Notfall-Intensiv: lebensrettendes Know-how. 3. Aufl. München: Urban & Fischer, 2009. S.37-45

Abstracts

2009 wurden 19 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Bertram, Harald (PD Dr. med.): Moderne kathetergesteuerte Diagnostik und Therapie kongenitaler kardiovaskulärer Anomalien

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Wessel, 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. Gutachter für: American Journal of Cardiology, Clinical Research in Cardiology

Yelbuz, Talat Mesud (Prof. Dr. med): Gutachter der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen

Direktor: Prof. Dr. Jochen H. Ehrich
Tel.: 0511 / 532-3213 • E-Mail: ehrich.jochen@mh-hannover.de • www.nephro.mhh-kinderklinik.de

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

Reduktion der Calcineurininhibitor-induzierten Nephrotoxizität nach Lebertransplantation

Durch Einführung der Calcineurininhibitoren (CNI) in die klinische Transplantationsmedizin hat sich das Patienten- und Transplantatüberleben nach Lebertransplantation (LTx) durch eine signifikante Reduktion der Episoden mit akuter und chronischer Abstoßung dramatisch verbessert.

Der Forschungsschwerpunkt der klinischen Transplantationsmedizin konnte sich daher vom Kurzzeitüberleben nach der Transplantation der Optimierung des Langzeitüberlebens nach Transplantation im Hinblick auf die Nebenwirkung der Immunsuppression zuwenden.

Calcineurininhibitoren stehen seit Anfang der 90er Jahre (klinische Zulassung von Ciclosporin A 1983; Tacrolimus 1994) für eine effektive immunsuppressive Therapie, die trotz Ihres Nebenwirkungsprofils auch weiterhin den Grundpfeiler der Immunsuppression nach Lebertransplantation im Kindesalter (pLTx) darstellen. Dabei handelt es sich bei den Calcineurininhibitoren um sogenannte „Critical- Dose Pharmaka", die ein relativ schmales therapeutischen Fenster aufweisen. Insbesondere die Behandlung nach Lebertransplantation ist durch eine breite intra- und interindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik gekennzeichnet. Somit besteht zum Einen ein Risiko für das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen (Nierenfunktionsstörung, arteriellem Hypertonus, Neurotoxizität, Diabetes mellitus, etc.) durch zu hohe Medikamentenspiegel, zum Anderen ein erhöhtes Risiko der Unterimmunsuppression und damit einem getriggertem Abstoßungsrisiko.

Innerhalb der letzten 10 Jahre sind zahlreiche Immunusppressiva- Protokolle entwickelt worden, die eine Reduktion der CNI- Dosis vorsehen, um bereits aufgetretene unerwünschte Nebenwirkungen (z.B. Nierenfunktionseinschränkung) zu behandeln und um langfristigen Komplikationen vorzubeugen. Zur Sicherstellung der ausreichenden immunsuppressiven Wirkung unter einer reduzierten CNI- Dosis stehen inzwischen unterschiedliche Kombination von Immunsuppressiva zur Verfügung.

In unserer prospektiv angelegten klinischen Studie wurde die Entwicklung der Nierenfunktion bei Kindern nach Lebertransplantation durch Umstellung der Immunsuppression auf eine kombinierte Therapie von Mycophenolat Mofetil (MMF) und reduzierter CSA- Dosis mit den Ergebnissen einer historischen Kontrollgruppe aus unserem Patientenkollektiv verglichen, deren Immunsuppression unverändert belassen wurde.

Im Rahmen der jährlichen Verlaufskontrollen nach Lebertransplantierten wurde die Entwicklung der Nierenfunktion von 25 Kindern (14 männlich) anhand der Cr-EDTA-Clearance (Sapirstein) und der Plasma- Cystatin-C -Werte evaluiert. Zum Zeitpunkt der Umstellung der Immunsuppression waren die in Studie eingeschlossenen Patienten im Median 11,1 (Range 2,0-16,5) Jahre alt und waren bereits im Median seit 4.7 (Range 1,1-15,6) Jahren lebertransplantiert. Auf Grund der begrenzt zur Verfügung stehenden Patientenzahlen wurden in dieser primären Studie nur Patienten unter einer CSA- Medikation eingeschlossen. In der Studiengruppe wurde der CSA-C0-Spiegel mit 35-65 ng/ml, die Ziel- MMF-AUC (area-under-the-plasma-concentration-time-curve 0-12h) mit 30- 60 µg*h/ml angegeben.

Die historische Kontrollgruppe bestand aus 51 Kindern (28 männlich), die zum Zeitpunkt der Analyse im Median 10,6 (Range 1,5-15,9) Jahre alt waren und die im Median 5.1 (Range 1,0- 10,7) Jahre nach Lebertransplantation weiterhin eine immunsuppressiven Therapie mit CNI (36 CSA, 15 Tacrolimus) in Standartdosierung erhielten. In der Kontrollgruppe wurde ein CSA-C0–Spiegel mit 80-120ng/ml bzw. ein Tacrolimus-C0–Spiegel mit 3-6 ng/ml angestrebt.

In der Studiengruppe kam es innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 24 Monaten zu einer Reduktion der Plasma-Cystatin-C-Konzentration um 28%, von 1,56 ± 0,45 mg/l auf 1,12 ± 0,39 mg/l und zu einem erfreulichen Anstieg der GFR von 60 ml/min auf 77 ml/min. In der Kontrollgruppe kam es im selben Zeitraum zu einem Anstieg des Plasma-Cystatin-C-Konzentration um 7% von 1,44 ± 0,35 mg/l auf 1,55 ± 0,44 mg/l und einem Abfall der GFR um 11% von 67 ± 23 ml/min auf 59 ± 22 ml/min.

Die Entwicklung der Lebersyntheseleistung, Leberzellschädigung oder Myelopoese zeigte zwischen den Vergleichsgruppen keinen signifikanten statistischen Unterschiede. Es kam in beiden Studiengruppen zu keinen schwerwiegenden bakteriellen oder viralen Infektionen.

Die Dosis MMF wurde auf Grund gastrointestinaler Nebenwirkungen bei zwei Patienten intermittierend reduziert und bei einem Patienten beendet. Eine akute Abstoßungsreaktion trat nach Medikamenten-Incompliance in der Studiengruppe auf. In der Vergleichsgruppe traten keine Abstoßungsreaktionen auf.

Anhand unserer prospektiven Studie konnten wir somit zeigen, dass die kombinierte immunsuppressive Therapie von Mycophenolat Mofetil (MMF) und reduzierter CNI- Dosis, bei regelmäßiger Einnahme eine effektive Prävention vor Abstoßungsreaktionen darstellt und zu keinem vermehrtem Auftreten von Infektionen bzw. zu schwerwiegenderen Infektionen führt. Die vorwiegend gastrointestinalen Nebenwirkungen der Therapie mit MMF sind moderat und reversibel.

Insbesondere zeigt sich jedoch, dass die Umstellung der Immunsuppression zu einer deutlichen Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate führte.

Da im Kindesalter die langzeitlichen Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie nach Transplantation einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität im Langzeitverlauf ausmachen, werden zunehmend Immunsuppressiva- Protokolle in der pädiatrischen Transplantationsmedizin verwandt, in denen bereits in der Frühphase nach Transplantation die CNI abgesetzt bzw. frühzeitig ausgeschlichen werden. Dabei werden derzeit neben MMF die mTor- Inhibitoren zur Nephroprotection verwandt.

Perspektivisch sind jedoch weitere Studien zur Evaluation der Toleranzentwicklung nach Transplantation im Kindesalter vielversprechend. Wenngleich bisher keine eindeutigen serologischen oder immunologischen Marker, die das individuelle Maß an Immunsuppression zur Aufrechterhaltung eines abstoßungsfreien Transplantates definieren, identifiziert worden sind.

Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.), Rauschenfels, Stefan; Förderung: Industrie

Weitere Forschungsprojekte

Verbesserung der Compliance nach Lebertransplantation durch Einmalgabe der Basisimmunsuppression.

Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Bindeballe, Karen (Dr. med.), Pfister, Eva D (Dr. med.), Pape, Lars (Prof Dr. med.); Förderung: Astellas

SINTRA-Study (Evaluation der intraoperativen Steroidgabe bei primärer Lebertransplantation im Kindesalter), Multicenterstudie.

Projektleitung: Pfister, Eva D (Dr. med.), Rauschenfels, Stefan; Baumann, Ulrich (Prof. 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: Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Goldschmidt, Imeke (Dr. med.), Bindeballe, Karen (Dr. med.), Pfister, Eva D (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

ATP7B Expression im Leberbiopsat bei M. Wilson.

Projektleitung: Pfister, Eva (Dr. med); von Neuhoff, Nils (Dr. rer nat.); Förderung: MHH-FamilienLOM

Immune dysfunction in pediatric acute liver failure: Role of apoptosis in liver regeneration and spontaneous recovery.

Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Bindeballe, Karen (Dr. med.), Pfister, Eva D (Dr. med.), Bantel, Heike (Prof. Dr. med.); Förderung: Ernst-Wilhelm-Sachs-Stiftung

Nebenwirkungsspektrum und Komplikationsraten der H1N1 Vakzine im Vergleich zwischen gesunden und lebertransplantierten Kindern und Jugendlichen.

Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Pfister, Eva (Dr. med.), Rauschenfels, Stefan; Goldschmidt, Imeke (Dr. med.) Baumann, Ulrich (PD Dr. med.); Förderung: Novartis

Evaluation of the resequencing microarray technology as a rapid diagnostic tool in clinical management of patients with infantile cholestatic diseases and specifically Niemann Pick type C disease.

Projektleitung: Gissen, Paul (PhD), Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.); Pfister, Eva (Dr. med.); Förderung: Actelion

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 (Prof 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 Langzeitnierentransplantatfunktion

Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.); Förderung: Roche

Bestimmung CMV- und Adenovirusspezifischer T-Zellen nach pädiatrischer Nierentransplantation.

Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel, Thurid (Dr. med.); Förderung: EudraCT 2006-001407-11, Roche/Novartis

Bestimmung polyomavirus-spezifischer T-Zellen nach Nierentransplantation bei Erwachsenen und Kindern.

Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel, Thurid (Dr. med.); Kooperationspartner: Schwarz, Anke (Nephrologie MHH); Förderung: Peter-Stiftung

GFR-Slope-Analysen zur Prädiktion der Nierenfunktion.

Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.); Förderung: Novartis

Antikoagulation bei Aphereseverfahren.

Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Kreuzer, Martin; Förderung: Diamed

Phosphatmanagement bei niereninsuffizienten Kindern (Junior-Prophet-Studie).

Projektleitung: Ahlenstiel, Thurid (Dr. med.); Förderung: Renniere

Proteomanalyse im Urin als diagnostisches Verfahren bei vesicoureteralem Reflux: Prospektive und retrospektive Studie.

Projektleitung: Drube, J; Ehrich, Jochen (Prof. Dr. med.)

Wachstumshormontherapie bei Kindern mit hypophosphatämischer Rachitis: Eine Multicenterstudie.

Projektleitung: Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.); Kooperationspartner: Haffner, D (Universität Rostock); Förderung: Pfizer Pharma

Anthropometrische Veränderungen bei Kindern mit idiopathischem Wachstumshormonmangel vor und nach Therapie mit Wachstumshormon.

Projektleitung: Franke, Doris (Dr. med.), Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.); Förderung: Novo Nordisk

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: Franke, Doris (Dr. med.), Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.), Pfister, Eva (Dr. med.); Förderung: Pfizer Pharma

Improvement of growth, motor and cognitive function after pediatric transplantation.

Projektleitung: Franke, Doris (Dr. med.); Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.); Förderung: IFB Transplantation (BMBF)

4D sonographic volumetry of transplanted kidneys and left lobe liver split. Evaluation of changes of organ volume after transplantion and correlation to organ function.

Projektleitung: Franke, Doris (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation (BMBF)

Differenzierung der Kausalität für einen schlechten Response auf eine Wachstumshormontherapie bei Kindern mit Kleinwuchs.

Projektleitung: Franke, Doris (Dr. med.); Förderung: Merck Serono

Screening von Patienten mit Kleinwuchs und Wachstumshormontherapie auf einen schlechten Response.

Projektleitung: Franke, Doris (Dr. med.); Förderung: Merck Serono

Wachstum und Entwicklung chronisch kranker Kinder: Einfluss von Gender, Ätiologie der Erkrankung und perinatalen Parametern

Projektleitung: Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.), Franke, Doris (Dr. med.)

Bedeutung von Seneszenzmechanismen für das Langzeittransplantatversagen.

Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Ph.D.), Jacobi, Christoph (Dr. med.), Schildhorn, Carolin (Dr. med.); Kooperationspartner: Opelz G (Universität Heidelberg); Schmitt R, Gwinner W, Rong S, Güler F (Nephrologie, MHH); Bröcker V, Becker J (Pathologie, MHH); Förderung: IFB-Transplantation (BMBF), Forschungsförderungsstipendium der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie

Strategies overcoming somatic cell senescence lead to better renal graft survival.

Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Ph.D.), Berkenkamp, Birgit (Dipl. Biochem.); Kooperationspartner: Rong S, Güler F (Nephrologie, MHH); Bröcker V, Becker J (Pathologie, MHH); Förderung: Roche Organ Transplantation Research Foundation

Strategies to improve outcome of acute kidney injury in the aging kidney.

Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Ph.D.), Schmitt R (Dr. med.) Nephrologie, MHH; Kooperationspartner: Shiels P, McGlynn LM (University of Glasgow); Rong S, Güler F (Nephrologie, MHH); Bröcker V, Becker J (Pathologie, MHH); Förderung: Dr. Werner-Jäckstädt-Stiftung

Cardiovascular risk profile in children and young adults after renal transplantation.

Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Ph.D.), Kracht, Daniela (Dr. med.), Pape, Lars (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schmidt BMW, Haubitz M (Nephrologie, MHH), Europäische ESCAPE-Studiengruppe (Leitung Schaefer F); Förderung: IFB-Transplantation (BMBF), KfH-Stiftung Präventivmedizin

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: Euopean Section of the Aldosterone Council

Endotheliale zelluläre Seneszenz- ein neues Target für vaskuläre Protektion?

Projektleitung: Hömme, Meike (Dr. sc. hum, Dipl. Biol.), Melk, Anette (Prof. Dr. med. Ph.D.); Förderung: HiLF MHH

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)

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.), Goedecke K; Kooperationspartner: Ding XQ (Neuroradiologie der MHH); Förderung: BMBF

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

NO-Stoffwechsel bei Mucoviszidose.

Projektleitung: Lücke, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Derichs N (Department of Physiology, San Francisco); Förderung: Firma Serono

Beeinflussung von Atmungskettenfunktion und mitochondrialer DNA-Depletion durch ‚Nucleoside-analogue reverse transciptase' Inhibitoren in Präadipozyten.

Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.), Lücke, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Behrens GMN (Immunologie, MHH)

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. Pharmakolgie, MHH), Boerkoel CF (Dept. of Molec. and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Texas, USA), Lewis D (Stanford, USA)

Originalpublikationen

Beil S, Drube J, Gluer S, Lehner F, Ehrich JH, Pape L. End-stage renal disease due to ARPKD in the first months of life: Transplantation or dialysis? - Two case reports. Pediatr Transplant 2009;

Caubet C, Lacroix C, Decramer S, Drube J, Ehrich JH, Mischak H, Bascands JL, Schanstra JP. Advances in urinary proteome analysis and biomarker discovery in pediatric renal disease. Pediatr Nephrol 2010;25(1):27-35

Clausmeyer S, Hesse V, Clemens PC, Engelbach M, Kreuzer M, Becker-Rose P, Spital H, Schulze E, Raue F. Mutational analysis of the PHEX gene: novel point mutations and detection of large deletions by MLPA in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. Calcif Tissue Int 2009;85(3):211-220

Drube J, Schiffer E, Mischak H, Kemper MJ, Neuhaus T, Pape L, Lichtinghagen R, Ehrich JH. Urinary proteome pattern in children with renal Fanconi syndrome. Nephrol Dial Transplant 2009;24(7):2161-2169

Ehrich JHH, Schiffer M, Pape L. Therapie der steroidresistenten nephrotischen Syndrome. Monatsschr Kinderheilkd 2009;157(3):235-246

Fischer DC, Jacoby U, Pape L, Ward CJ, Kuwertz-Broeking E, Renken C, Nizze H, Querfeld U, Rudolph B, Mueller-Wiefel DE, Bergmann C, Haffner D. Activation of the AKT/mTOR pathway in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). Nephrol Dial Transplant 2009;24(6):1819-1827

Franke D, Zivicnjak M, Ehrich JH. Growth hormone treatment of renal growth failure during infancy and early childhood. Pediatr Nephrol 2009;24(6):1093-1096

Happle C, Wetzke M, Hermann EJ, Krauss JK, Hartmann H, Lücke T. ‚Cases against KiSS': Ein diagnostischer Algorithmus des frühkindlichen Torticollis. Klin Padiatr 2009;221(7):430-435

Hocker B, Weber LT, Feneberg R, Drube J, John U, Fehrenbach H, Pohl M, Zimmering M, Frund S, Klaus G, Wuhl E, Tonshoff B. Prospective, randomized trial on late steroid withdrawal in pediatric renal transplant recipients under cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. Transplantation 2009;87(6):934-941

Höcker B, Weber LT, Feneberg R, Drube J, John U, Fehrenbach H, Pohl M, Zimmering M, Fründ S, Klaus G, Wühl E, Tönshoff B. Improved growth and cardiovascular risk after late steroid withdrawal: 2-year results of a prospective, randomised trial in paediatric renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2010;25(2):617-624

Hörster F, Garbade SF, Zwickler T, Aydin HI, Bodamer OA, Burlina AB, Das AM, De Klerk JB, Dionisi-Vici C, Geb S, Gökcay G, Guffon N, Maier EM, Morava E, Walter JH, Schwahn B, Wijburg FA, Lindner M, Grünewald S, Baumgartner MR, Kölker S. Prediction of outcome in isolated methylmalonic acidurias: combined use of clinical and biochemical parameters. J Inherit Metab Dis 2009;32(5):630-639

Hunter KB, Lücke T, Spranger J, Smithson SF, Alpay H, Andre JL, Asakura Y, Bogdanovic R, Bonneau D, Cairns R, Cransberg K, Fründ S, Fryssira H, Goodman D, Helmke K, Hinkelmann B, Lama G, Lamfers P, Loirat C, Majore S, Mayfield C, Pontz BF, Rusu C, Saraiva JM, Schmidt B, Shoemaker L, Sigaudy S, Stajic N, Taha D, Boerkoel CF. Schimke immunoosseous dysplasia: defining skeletal features. Eur J Pediatr 2009;DOI: 10.1007/s00431-009-1115-9

Hutchin T, Preece MA, Hendriksz C, Chakrapani A, McClelland V, Okumura F, Song YZ, Iijima M, Kobayashi K, Saheki T, McKiernan P, Baumann U. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) as a cause of liver disease in infants in the UK. J Inherit Metab Dis 2009;DOI: 10.1007/s10545-009-1116-x

Illsinger S, Lucke T, Hartmann H, Mengel E, Muller-Forell W, Donnerstag F, Das AM. Scheie syndrome: Enzyme replacement therapy does not prevent progression of cervical myelopathy due to spinal cord compression. J Inherit Metab Dis 2009;DOI: 10.1007/s10545-009-1265-y

Illsinger S, Schmidt KH, Lücke T, Vaske B, Bohnhorst B, Das AM. Plasma and urine amino acid pattern in preterm infants on enteral nutrition: impact of gestational age. Amino Acids 2009;DOI: 10.1007/s00726-009-0305-0

Kreuzer M, Ehrich JH, Pape L. Haemorrhagic complications in paediatric dialysis-dependent acute kidney injury: Incidence and impact on outcome. Nephrol Dial Transplant 2009;DOI: 10.1093/ndt/gfp596

Lücke T, Das AM, Sykora KW, Sauer M, Hartmann H, Grigull L. Stammzelltransplantation bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen. Kinder- und Jugendarzt 2009;40(7):449-456

Lücke T, Keiser M, Illsinger S, Lentze MJ, Naim HY, Das AM. Congenital and Putatively Acquired Forms of Sucrase-isomaltase Deficiency in Infancy: Effects of Sacrosidase Therapy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;49(4):485-487

Meyburg J, Das AM, Hoerster F, Lindner M, Kriegbaum H, Engelmann G, Schmidt J, Ott M, Pettenazzo A, Lücke T, Bertram H, Hoffmann GF, Burlina A. One liver for four children: first clinical series of liver cell transplantation for severe neonatal urea cycle defects. Transplantation 2009;87(5):636-641

Naushabayeva AY, Kabulbayev AL, Rumyantsev AL, Brocker V, Ehrich JHH. Rational diagnostic methods and algorithms for detecting kidney diseases in children. Ped Pharmacol 2009;4:48-65

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. Is EC-MPS effective in reducing GI toxicity of MPA? At what price? Pediatr Transplant 2009;13(6):659-660

Pape L, Ehrich J. Nierentransplantation bei Kindern und Jugendlichen. Warum, wann und wie? Kinder- und Jugendarzt 2009;40:166-173

Pape L, Olsson K, Petersen C, von Wasilewski R, Melter M. Prognostic value of computerized quantification of liver fibrosis in children with biliary atresia. Liver Transpl 2009;15(8):876-882

Petersen C, Meier PN, Schneider A, Turowski C, Pfister ED, Manns MP, Ure BM, Wedemeyer J. Endoscopic retrograde cholangiopancreaticography prior to explorative laparotomy avoids unnecessary surgery in patients suspected for biliary atresia. J Hepatol 2009;51(6):1055-1060

Rifai K, Das A, Rosenau J, Ernst T, Kretschmer U, Haller H, Fliser D, Manns MP. Changes in Plasma Amino Acids During Extracorporeal Liver Support by Fractionated Plasma Separation and Adsorption. Artif Organs 2009;DOI: 10.1111/j.1525-1594.2009.00763.x

Sachse MM, Ehrich JH, Pape L, Pigeot I, Jahn I, Bahmer FA. SPF 50 for organ transplant patients--over the top? Nephrol Dial Transplant 2009;24(8):2601

Schmitt R, Jacobi C, Susnik N, Broecker V, Haller H, Melk A. Ageing mouse kidney: not always the SAME old story. Nephrol Dial Transplant 2009;24(10):3002-3005

Schwerk N, Hartmann C, Baumann U, Pape L, Ehrich JH, Hansen G. Chronic Mycoplasma pneumoniae infection in a child after renal transplantation. Pediatr Transplant 2009;DOI: 10.1111/j.1399-3046.2009.01130.x

Spiekerkötter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, Das A, Haase C, Hennermann JB, Karall D, de Klerk H, Knerr I, Koch HG, Plecko B, Roschinger W, Schwab KO, Scheible D, Wijburg FA, Zschocke J, Mayatepek E, Wendel U. Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. J Inherit Metab Dis 2009;32(4):488-497

Spiekerkötter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, Das A, Haase C, Hennermann JB, Karall D, de Klerk H, Knerr I, Koch HG, Plecko B, Roschinger W, Schwab KO, Scheible D, Wijburg FA, Zschocke J, Mayatepek E, Wendel U. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. J Inherit Metab Dis 2009;32(4):498-505

Spira EM, Jacobi C, Frankenschmidt A, Pohl M, von Schnakenburg C. Sonographic long-term study: paediatric growth charts for single kidneys. Arch Dis Child 2009;94(9):693-698

Stankov MV, Lücke T, Das AM, Schmidt RE, Behrens GM. Mitochondrial DNA depletion and respiratory chain activity in primary human subcutaneous adipocytes treated with nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2010;54(1):280-287

Tabatabaeifar M, Schlingmann KP, Litwin M, Emre S, Bakkaloglu A, Mehls O, Antignac C, Schaefer F, Weber S, ESCAPE Trial Group. Functional analysis of BMP4 mutations identified in pediatric CAKUT patients. Pediatr Nephrol 2009;24(12):2361-2368

Wedekin M, Ehrich JH, Offner G, Pape L. Renal Replacement Therapy in Infants with Chronic Renal Failure in the First Year of Life. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(1):18-23

Westhoff JH, Schildhorn C, Jacobi C, Homme M, Hartner A, Braun H, Kryzer C, Wang C, von Zglinicki T, Kranzlin B, Gretz N, Melk A. Telomere Shortening Reduces Regenerative Capacity after Acute Kidney Injury. J Am Soc Nephrol 2010;21(2):327-336

Übersichtsarbeiten

Das AM, Naim HY. Biochemical basis of Fabry disease with emphasis on mitochondrial function and protein trafficking. Adv Clin Chem 2009;49:57-71

Lücke T. L-Arginin-NO-Stoffwechsel im Kindesalter. Neuropädiatrie in Klinik und Praxis 2009;8(2):32-39

Buchbeiträge, Monografien

Bauer J, Ganschow R, Kemper MJ, Lehmkul H, Lehnhardt A, Tönshoff B, Pape L. mTor inhibitors - Initial therapeutic experience in pediatric organ transplant recipients. In: Reck M. [Hrsg.]: Bevacizumab: therapeutischer Stellenwert in der First-Line-Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Stuttgart u.a.: Thieme, 2009. S.1-15 (Thieme drug report)

Bitzan M, Ehrich JHH, Krüger DH, Schmitz H. Hantavirus-Infektionen. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Scholz Horst. [Hrsg.]: DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen: 164 Tabellen. 5., voll überarb. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, 2009. S.264-268

Boerkoel CF, Elizondo LI, Lücke T. Schimke Immuno-osseous Dysplasia. In: Lang F. [Hrsg.]: Encyclopedia of molecular mechanisms of disease: Vol. 3 O - Z. Berlin u.a.: Springer, 2009. S.1896-1898

Ehrich JHH, Gröne HJ. Besonderheiten der Kindernephrologie. In: Speer Christian P, Gahr Manfred. [Hrsg.]: Pädiatrie: mit 423 Tabellen. 3., vollst. neu bearb. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin, 2009. S.684

Abstracts

2009 wurden 60 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Pape, Lars, (Prof. Dr.): Ernennung zum außerplanmäßigen Professor

Promotionen

Thomasmeyer, Rena: Entwicklung der mito-chondrialen Atmungskettenaktivitäten in humanen umbilikalen venösen Endothelzellen während der letzten Schwangerschaftswochen.

Janzen, Nils (Dr.rer.nat.): Tandemmassenspektrometrische Bestimmung von Steroidhormonen zur Früherkennung und Differentialdiagnose des Androgenitalen Syndroms.

Olsson, Karen: Prognostischer Wert der computergestützten Quantifizierung von Leberfibrose mittels PicroSiriusRot-Färbung bei Kindern mit Gallengangsatresie

Stipendien

Jacobi, Christoph (Dr. med.): Forschungsförderungsstipendium der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie

Wissenschaftspreise

Rauschenfels, Stefan: Vortragspreis der GPGE-Jahrestagung

Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie

Direktor: Prof. Dr. Gesine Hansen
Tel.: 0511 / 532-9138 • E-Mail: paed-pulmo-neo@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/242.html

Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Klinik für Kinderheilkunde, Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neona-tologie wird maßgeblich durch die klinische Forschung und die Grundlagenforschung auf dem Gebiet des Asthma bronchiale, der Mukoviszidose, der interstitiellen Lungenerkrankungen, der Immundefekte, der Rheumatologie und der perinatologischen Entwicklung geprägt. Die Forschergruppen der Klinik sind an verschiedenen genomweiten Assoziationsstudienzur Identifikation von neuen Genen und Genregionen teilweise federführend beteiligt, deren Rolle bei Asthma und Atopie bisher unbekannt waren. Die immunologischen Mechanismen der Entstehung von Toleranz gegenüber Allergenen und die Entwicklung anderer kausaler immunmodulatorisch geprägter Strategien zur Behandlung von Allergien und Asthma sind weitere Schwerpunkte verschiedener Forschergruppen, die an EU, BMBF oder DFG geförderten Forschungsverbünden (teilweise federführend) beteiligt sind. Im Bereich Mukoviszidose ist Schwerpunkt der Forschung die Untersuchung der Pathogenese der Mukoviszidose und die Genomik von Pseudomonas aeruginosa, einem für die Patienten mit Mukoviszidose hochpathogenen Erreger. Weiterhin werden Mechanismen der Kolonisation, Invasion und Persistenz von Pseudomonas aeruginosa im Respirationstrakt analysiert. Auch hier bestehen neben verschiedenen DFG geförderten Projekten internationale EU geförderte Netzwerke, deren Leitung teilweise in unserer Klinik liegt. Gemeinsam mit den Herz-Thorax-Chirurgen führt die Klinik in einer Klinischen Forschergruppe und einem BMBF Projekt experimentelle Untersuchungen zur Lungentransplantation bzw. Zelltherapie bei Lungenerkrankungen des Kindesalters durch. Verschiedene Forscher beschäftigen sich sowohl im Grundlagenforschungsbereich als auch im klinischen Bereich in BMBF Verbünden mit der Phänotypisierung von seltenen Immundefekten sowie der Grundlagenimmunologie. Die Analyse der molekularen Mechanismen der Lungenentwicklung in der Neonatologie und Pulmonologie sind weitere DFG und NIH geförderte Schwerpunkte der Klinik. In der Neonatologie und Rheumatologie werden darüber hinaus mehrere Interventionsstudien durchgeführt.

Forschungsprojekte

Identifizierung und Charakterisierung der genetischen Veranlagung zu Asthma und Allergie bei Kindern

Asthma bronchiale ist die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter. In Deutschland sind ca. 10% aller Kinder davon betroffen. Asthma entsteht auf der Basis genetischer Veranlagung im Zusammenspiel mit Umweltfaktoren (1). Der Anteil der Vererbung beim Risiko für Asthma wird auf 60-70% geschätzt. Die genetische Prädisposition für Asthma wird nicht durch eine Genveränderung verursacht, sondern mehrere verschiedene Genveränderungen in unterschiedlichen Genen führen zur Bereitschaft, die Erkrankung zu entwickeln. In Folge des humanen Genomprojekts zur Entschlüsselung des humanen Genoms wurden im HapMap Projekt häufige Mutationen (Polymorphismen) im humanen Erbgut systematisch kartographiert (2). Seit 2006 kommen für die Analyse von Polymorphismen so genannte Chips zur Anwendung mit denen an einer einzelnen DNA-Probe hunderttausende Polymorphismen gleichzeitig untersucht werden können. Diese Technologie hat die Genetik komplexer Erkrankungen revolutioniert und die Durchführung von Genom-Weiten-Assoziations-Studien (GWA-Studien) ermöglicht.

GWA Studien wurden von unserer Arbeitsgruppe in enger Zusammenarbeit mit der Ludwig Maximilians Universität München und dem Imperial College in London mittlerweile mehrfach erfolgreich im Bereich der Asthma und Atopie-Forschung angewendet. Bei der 1. GWA Studie zu Asthma 2007 war unsere Forschungsgruppe federführend (3), an insgesamt 4 der bisher 9 GWA Studien, die bis Ende 2009 in der Atopie- und Asthma- Forschung veröffentlichten wurden, waren wir beteiligt. Darüber hinaus haben wir 2009 eine weitere GWA Studie abgeschlossen, die an 10.000 Probanden mit Asthma und 10.000 Kontrollen im EU geförderten GABRIEL Konsortium durchgeführt wurde. Sie ist damit derzeit eine der weltweit größten GWA Studien. Die Gründung von internationalen Konsortien zur Untersuchung der Genetik komplexer Erkrankungen ist ein Fortschritt, der parallel zu, aber auch gerade wegen der GWA Studien erreicht wurde. An mehreren dieser internationalen Konsortien sind wir aktiv und koordinierend beteiligt. Hier treffen die neuen Technologien der Genetik auf eine solide statistische Basis der Replikation und Verifizierung. Die neu durch GWA Studien entdeckten Asthmagene sind in Abbildung 1 zusammengefasst.

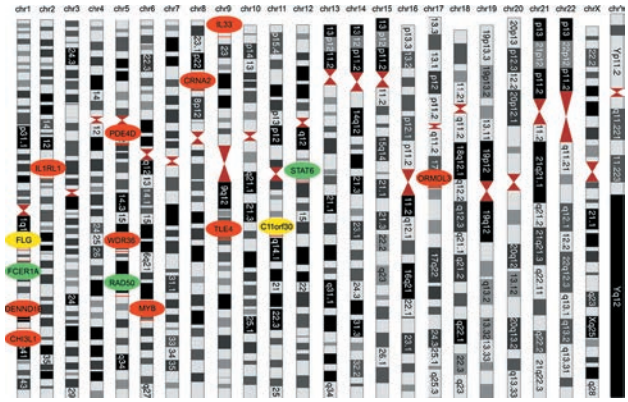


Abb. 1: Genomische Lokalisation von potentiellen Asthma- und Allergie-Risikogenen, die mittels GWAS identifiziert wurden *) Risikogene für Asthma (rot), erhöhtes IgE (grün) und atopisches Ekzem (gelb) *) FLG wurde ohne GWA zweifelsfrei als Risikogen für atopisches Ekzem identifiziert

Mit den bisher veröffentlichten GWA- Studien konnten wir gänzlich neue Gene und Genregionen identifizieren, deren Rolle bei Asthma und Atopie bisher unbekannt waren. Unsere 1. GWA Studie hatte eine Region auf Chromosom 17q21 identifiziert, die das Risiko, Asthma im Kindealter zu entwickeln, maßgeblich beeinflusst (Abbildung 2a). Fast 50% der europäischen Bevölkerung sind Träger der mit dem erhöhten Asthma Risiko verbundenen Version des 17q21 Genlokus. Daraus ist auch zu erklären, warum das populationsbezogene Risiko (PAR) dieses Genlokus für Asthma mit über 30% sehr hoch ist. Gleichzeitig ist zu erwarten, dass dieser Genlokus alleine wenig für die Prädiktion von Asthma im Sinne von Gendiagnostik geeignet ist. Vielmehr ist diese Studie dazu angetan, unser Verständnis der Asthmaentstehung zu hinterfragen. In dieser Region liegen in einem Assoziationsblock mehrere Gene, die bei Asthma eine funktionelle Rolle spielen können, wie mittlerweile mehr als 10 unabhängige Replikationsstudien bestätigten. Keines dieser Gene war bis dahin mit Asthma in Zusammenhang gebracht worden. Eine gerade für die Pädiatrie interessante Beobachtung wurde in unserer Studie gemacht: Bei der Replikation der Ergebnisse in einer englischen Geburtskohorte war aufgefallen, dass sich das Assoziationssignal nur mit Asthma, das im Kindesalter auftritt, bestätigen lässt, nicht aber mit Asthma, das erst im Erwachsenenalter entsteht (3). Dies konnte sehr elegant auch in einer französischen Population bestätigt werden (4). Dort wurde ganz klar gezeigt, dass das Assoziationssignal mit Asthma von 17q21 mit dem Auftreten von Asthma im Kindesalter (Beginn durchschnittlich um das 3-6 Lebensjahr) korreliert. Dies legt die Vermutung nahe, dass tatsächlich unterschiedliche molekulare Mechanismen zur Entstehung von Asthma im Kindesalter und im Erwachsenenalter beitragen könnten. In der GWA Studie zu Asthma, die wir zusammen mit anderen Gruppen Ende 2009 veröffentlicht haben (Abbildung 2b), konnte der Risikolokus auf Chromosom 17q21 repliziert werden und ein weiteres Asthmagen konnte identifiziert werden, das bei schwerem Asthma im Kindesalter eine Rolle zu spielen scheint (5). Es handelt sich um DENND1B, einem Gen das von dentritischen Zellen und Killer Zellen exprimiert wird und für ein Protein kodiert, das mit dem TNF alpha Rezeptor interagiert. Außergewöhnlicher ist, dass dieses Gen sowohl

bei Europäischen als auch Afrikanisch- stämmigen Populationen mit Asthma assoziiert war. Weitere Replikationen werden folgen, um die Einordnung dieses Gens in die Gruppe der Asthmagene zu überprüfen.

Wir haben daher systematisch begonnen, die Gene aus diesem Assoziationsblock funktionell zu untersuchen. Die Herausforderung ist umso größer, als dass von keinem dieser Gene Knock-out Mäuse bestehen und auch Antikörper fehlen. Wir haben uns primär auf die Untersuchung von ORMLD3 fokusiert, da die Polymorphismen, die mit Asthma assoziiert sind, gleichzeitig die Transkription des ORMDL3 Gens signifikant beeinflussen. Daher wird davon ausgegangen, dass funktionelle Veränderungen in ORMDL3 und eine veränderte Expression dieses Gens zum Asthma-Assoziationssignal kausal beitragen könnte. Auch andere Gene aus dieser Region (IKZF3, ZPBP2, GSDMB, GSDMA, PSMD3), deren Expression ebenfalls zum Teil Allel- spezifisch beeinflusst wird (6), könnten ebenfalls zum Asthmaassoziation von Chromosom 17q21 beitragen. Wir haben in Kooperation mit Tim Sparwasser vom TWINCORE eigene BAC-transgene Mäuse für ORMDL3 generiert, die derzeit im murinen Asthma-Modell des Labors von Gesine Hansen untersucht werden.

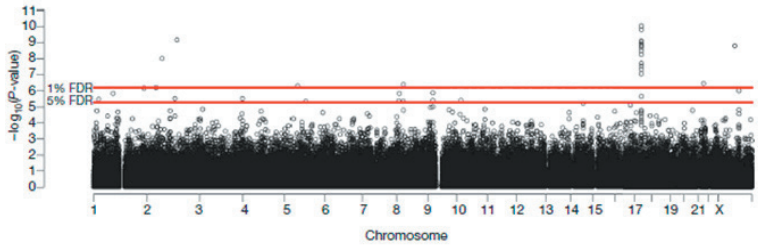


Abb. 2: Manhattan Plots der Genom-weiten Assoziationsstudien für Asthma im Kindesalter Chromosomen entlang der X-Achse, P-Werte für Assoziation (-log 10 transformiert) entlang der Y-Achse, jeder Punkt stellt einen Assoziationstest pro Polymorphismus in der jeweiligen Population dar. Assoziation mit kindlichem Asthma bei (a) deutschen und englischen (3), (b) amerikanischen und nordeuropäischen Kindern (5)

Knock-Out Mäuse, um das ORMDL System der Zelle systematisch zu analysieren, wurden und werden generiert. Die funktionelle Aufklärung der Rolle von ORMDL3 Polymorphismen im Allgemeinen und speziell bei Asthma sind Gegenstand der Forschung in unserem gerade bewilligten SFB Projekts im SFB587, während grundlegende Untersuchungen von ORMDL Proteinen bei Stressreaktionen des endoplasmatischen Retikulums in einem gesonderten Marie Curie Projekt der EU (Kooperation mit den National Jewish Health Centre in Denver, USA) gefördert werden. Die Rolle von weiteren Genen des 17q21 Lokus werden in einem Forschungsprogramm des Nationalen Genom- Forschungsnetzwerks (NGFN plus, gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung) untersucht. Diese Studien sind relevant für Kinder mit Asthma: Gelingt es, die Mechanismen zu beeinflussen, die über die Gene auf Chromosom 17q21 auf die Asthmaentstehung wirken, dann könnte das Asthmarisiko in der Bevölkerung um bis zu 30% gesenkt werden.

Auch nach der Entdeckung von Chromosom 17q21 als Risikolokus für kindliches Asthma kann die Erkrankung keineswegs als monogen angesehen werden. Eine Reihe weiteren Genveränderungen tragen zum Asthmarisiko (in geringerem Ausmaß) bei, der Großteil des individuellen Asthmarisikos ist jedoch noch nicht definierbar und unbekannt. Die Herausforderung ist daher zweierlei: (a) jene Mechanismen zu verstehen, über die bisher identifizierte und bestätigte Risikogene für Asthma wirken, um damit neue Methoden zur frühen Diagnostik, Prävention und Therapie entwickeln zu können, und (b) weitere Gene und Genveränderungen zu entdecken, die das persönliche Asthmarisiko prägen.

Literaturverzeichnis:

1. Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. Nature1999 Nov 25;402(6760 Suppl): B5-11.

2. The International HapMap Project. Nature2003 Dec 18;426(6968):789-96.

3. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. Nature2007 Jul 4.

4. Bouzigon E, Corda E, Aschard H, Dizier MH, Boland A, Bousquet J, et al. Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma. N Engl J Med2008 Nov 6;359(19):1985-94.
5. Sleiman PM, Flory J, Imielinski M, Bradfield JP, Annaiah K, Willis-Owen SA, et al. Variants of DENND1B associated with asthma in children. N Engl J Med Jan 7;362(1):36-44.
6. Verlaan DJ, Berlivet S, Hunninghake GM, Madore AM, Lariviere M, Moussette S, et al. Allele-specific chromatin remodeling in the ZPBP2/GSDMB/ORMDL3 locus associated with the risk of asthma and autoimmune disease. Am J Hum Genet2009 Sep;85(3):377-93.

Projektleitung: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.), MHH; Sparwasser, Tim (Prof.), Twincore Cookson, Bill (Prof.), Imperial College, London, UK; von Mutius, Erika (Prof.), LMU München; Gut, Ivo (Dr.), CNG Paris, France; Förderung: SFB 587 B16 (DFG); EU Marie Curie Grant; BMBF NGFN plus

Weitere Forschungsprojekte

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.

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 MHH; Simon, André (PD Dr. med.), HTTG; Förderung: Mukoviszidose e.V.

Effect of long-term inhalative administration of gluthathione in induced sputum of CF patients

Projektleitung: Ballmann, Manfred (PD Dr. med.), Jung, Sibylle (Dr. med.); Kooperationspartner: Griese, Mathias (Prof. Dr. med.), LMU München; Förderung: Mukoviszidose e.V.

Preclinical evaluation of CFTR chloride transport correction by vardenafil in human ex vivo tissue of patients with cystic fibrosis

Projektleitung: Ballmann, Manfred (PD Dr. med.); Förderung: Bayer

A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group study to investigate the safety and efficancy of two doses of tiotropium bromide administered once daily via Respimat device for 12 weeks in patients with cystic fibrosis

Projektleitung: Ballmann, Manfred (PD Dr. med.), Junge, Sibylle (Dr. med.); Förderung: Boehringer Ingelheim

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.

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"

Multiple breath washout for refining lung function testing. Teilprojekt des Gruppenprojektes „Pathophysiology and natural Course of Primary Antibody Deficiency (PAD) Syndrome"

Projektleitung: Baumann, Ulrich (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Gappa, Monika (Prof. Dr. med.), Wesel; Aurora, Paul (Dr.), Gaspar, Bobby (Prof.), Owens, Catherine (Dr.), University of Central London, UCL, UK; Gustafson, Per (Dr.), Fasth, Anders (Prof. Dr.), Queen Silvias Hospital, Göteburg, Schweden; Förderung: Europäische Union (FP 7)

Age distribution of lung pathology in patients with Primary Antibody Deficiency (PAD) Syndrome as assessed by chest CT

Projektleitung: Baumann, Ulrich (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Mitglieder des EURO-PAD-Net und der Chest CT Antibody Deficiency Group; Förderung: Europäische Union (FP 7)

Development of an IgM-specific anti PnPS ELISA for in vivo assessment of functional MZB defects

Projektleitung: Baumann, Ulrich (PD Dr. med.); Kooperationspartner: The Binding Site, Schwetzingen; Förderung: Europäische Union (FP 7)

A structural educational programme for patients with primary immunodeficiency diseases associated with antibody deficiency

Projektleitung: Baumann, Ulrich (PD Dr. med.), Schulze, Ilka (Dr. med.), Universität Freiburg; Kooperationspartner: Mitglieder des PID-NET; Förderung: BMBF: Rare Diseases

Permissive Hypercapnia in Extremely Low Birthweight Infants (PHELBI) - Multicenterstudie

Projektleitung: Thome, Ulrich (PD Dr. med.), Leipzig; Bohnhorst, Bettina (PD Dr. med.), Peter, Corinna (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Leipzig, Ulm, Mainz u.a.; Förderung: DFG

German Neonatal Network (GPP) - Multicenterstudie

Projektleitung: Göpel, Wolfgang (PD Dr. med.), Lübeck; Bohnhorst, Bettina (PD Dr. med.), Peter, Corinna (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Lübeck, Bonn, Köln, Hamburg u.a.; Förderung: DFG

Studie zur vergleichenden Wirksamkeit von Doxapram und nasaler CPAP-Behandlung auf Apnoe-, Bradykardie- und Hypoxamiehäufigkeit bei Frühgeborenen

Projektleitung: Bohnhorst, Bettina (PD Dr. med.)

Untersuchung des Einflusses der endotrachealen Absaugart (offen vs. geschlossen) auf kardio-respiratorische Parameter bei intubierten und beatmeten Frühgeborenen

Projektleitung: Peter, Corinna (PD Dr. med.)

ErbB receptors in fetal lung development

Projektleitung: Dammann, Christiane E.L. (Prof. Dr. med.), Schmiedl, Andreas (Prof. Dr. med., Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

ErbB signalling in fetal type II cell growth

Projektleitung: Nielsen, Heber (Dr. med.), Department of Pediatrics, Floating Hospital for Children at Tufts Medical Center, Boston, Dammann, Christiane E.L. (Prof. Dr. med.); Förderung: NIH

Androgens in fetal lung maturation

Projektleitung: Nielsen, heber (Dr. med.), Department of Pediatrics, Floating Hospital for Children at Tufts Medical Center, Boston; Kooperationspartner: Dammann, Christiane E.L. (Prof. Dr. med.), Ramadurai, Sujatha (MD), Boston; Förderung: NIH

Planung, Durchführung und wissenschaftliche Evaluation einer Aufklärungskampagne zum Shaken Baby Syndrome

Projektleitung: Bartels, Dorothee B. (PD Dr. rer. biol. hum.), Inst. für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Brinkhaus, Maria-Jantje, Perinatale Neuroepidemiologie, Debertin, Anette S. (PD Dr. med.), Inst. für Rechtsmedizin, Wilke, Nadine (Dr. med.), Inst. für Rechtsmedizin, Dammann, Christiane E.L. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.), Kramer, Silke (Ärztin), MPH; Förderung: Sponsoren aus Stiftung und Industrie

ErbB receptors in hyperoxic fetal lung injury

Projektleitung: Dammann, Christiane E.L. (Prof. Dr. med.); Förderung: Tufts Medical Center - internal grant

NRG as a protector of perinatal brain and lung damage

Projektleitung: Dammann, Christiane E.L. (Prof. Dr. med.), Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.), Dörk, Thilo (Dr. rer. nat.), Büter, Wolfgang (Dr. med.); Förderung: EU

Epithelial mesenchymal transition in fetal type II cells

Projektleitung: Dammann, Christiane E.L. (Prof. Dr. med.); Förderung: Tufts Medical Center - internal grant

Maternofetaler microcimerism

Projektleitung: Dammann, Christiane E.L. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Polysensibilisierung - Ansätze im Mausmodell zum besseren Verständnis

Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (Dr. med.), Nachwuchsgruppe im SFB 587; Kooperationspartner: Kooperationen mit mehreren AGs des SFBs; Förderung: DFG (SFB 587)

Polysensitization and skin-lung interplay in a mouse model of allergic skin inflammation

Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (Dr. med.); Kooperationspartner: Kooperationen mit verschiedenen AGs im GRK 1441; Förderung: DFG (GRK 1441)

NeoRiF - Neonatale Risikofaktoren der allergischen Sensibilisierung

Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.), Dittrich, Anna-Maria (Dr. med.); Kooperationspartner: Bohnhorst, Bettina (PD Dr. med.), Peters, Corinna (PD Dr. med.); Förderung: keine

SFB 587 „Immunreaktion der Lunge bei Infektion und Allergie", Projekt B14 „Entstehung, Aufrechterhaltung und Verlust von Toleranz gegenüber Allergenen beim Asthma bronchiale"

Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Die Rolle des kostimulatorischen Moleküls CD27 beim Asthma bronchiale

Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Die Rolle des kostimulatorischen Moleküls CD137 beim Asthma bronchiale und bei der Toleranz gegen Allergene

Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Cellular Approaches for rare pulmonary diseases (CARPuD), Projekt RP3

Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. med.), Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

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

Implementation of a living-related organ donation programme 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

NGFN Plus Verbundprojekt: Genomnetz Umweltbedingte Erkrankungen: Genetische Ätiologie des Asthma bronchiale

Projektleitung: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

EU-Verbundprojekt: Mechanisms of early protective exposures on allergy development (EFRAIM)

Projektleitung: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: EU/FP7

EU-Verbundprojekt: A multidisciplinary study to identify the genetic and environmental causes of asthma in the European Community (GABRIEL)

Projektleitung: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: EU/FP6

SFB TR22 Verbundprojekt: Identifizierung und funktionelle Analyse von Genveränderungen in den immunregulatorischen Faktoren T-bet, Hlx und GATA3: Auswirkungen auf die Entstehung von Asthma

Projektleitung: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

SFB TR22 Verbundprojekt: Serviceplattform Funktionelle Allergogenetik

Projektleitung: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.), Hoffmann, Reinhard (PD Dr. med.), TUM; Förderung: DFG

SFB 587 Verbundprojekt: Die Rolle von ORMDL Genen und Genveränderungen in der Immunantwort der Lunge bei der Entstehung von Asthma

Projektleitung: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

EU MARIE-CURIE Projekt: Understanding of ORMDL3 biology will provide novel insight into the pathogenesis of asthma

Projektleitung: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: EU/FP7

DFG-Einzelantrag: Atopic Disease Childhood Risk in the Second generation of the Study on Occupational Allergy Risk participants

Projektleitung: Radon, Katja (Prof. Dr. med.), LMU und Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Investigating the effect of Etanercept on the peripheral B cell compartment in patients with juvenile idiopathic arthritis

Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (Dr. med.); Kooperationspartner: Thon, Angelika (Dr. med.), MHH, Huppertz, Hans-Iko (Prof. Dr. med.), Prof. Hess-Kinderklinik, Bremen; Förderung: Wyeth Forschungsförderung

Functional and developmental characterization of human B cell subpopulations

Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (Dr. med.); Kooperationspartner: Rawlings, David J. (MD), Seattle Childrens' Hospital, USA, Geffers, Robert (Dr. rer. nat.) HZI, Braunschweig; Förderung: DFG

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.), Sprecher; 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

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 MHH

Originalpublikationen

Ahrens B, Freund T, Rha RD, Dittrich AM, Quarcoo D, Hutloff A, Hamelmann E. Lipopolysaccharide stimulation of dendritic cells induces interleukin-10 producing allergen-specific T cells in vitro but fails to prevent allergic airway disease. Exp Lung Res 2009;35(4):307-323

Ahrens B, Gruber C, Rha RD, Freund T, Quarcoo D, Awagyan A, Hutloff A, Dittrich AM, Wahn U, Hamelmann E. BCG priming of dendritic cells enhances T regulatory and Th1 function and suppresses allergen-induced Th2 function in vitro and in vivo. Int Arch Allergy Immunol 2009;150(3):210-220

Azad AK, Rauh R, Vermeulen F, Jaspers M, Korbmacher J, Boissier B, Bassinet L, Fichou Y, Georges MD, Stanke F, De Boeck K, Dupont L, Balascakova M, Hjelte L, Lebecque P, Radojkovic D, Castellani C, Schwartz M, Stuhrmann M, Schwarz M, Skalicka V, de Monestrol I, Girodon E, Ferec C, Claustres M, Tummler B, Cassiman JJ, Korbmacher C, Cuppens H. Mutations in the amiloride-sensitive epithelial sodium channel in patients with cystic fibrosis-like disease. Hum Mutat 2009;30(7):1093-1103

Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC, Pace RG, Bell SC, Bourke B, Castaldo G, Castellani C, Cipolli M, Colombo C, Colombo JL, Debray D, Fernandez A, Lacaille F, Macek M Jr, Rowland M, Salvatore F, Taylor CJ, Wainwright C, Wilschanski M, Zemkova D, Hannah WB, Phillips MJ, Corey M, Zielenski

J, Dorfman R, Wang Y, Zou F, Silverman LM, Drumm ML, Wright FA, Lange EM, Durie PR, Knowles MR, Gene Modifier Study Group. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. JAMA 2009;302(10):1076-1083

Benga L, Hoeltig D, Rehm T, Rothkoetter HJ, Pabst R, Valentin-Weigand P, FUGATO-consortium IRAS. Expression levels of immune markers in Actinobacillus pleuropneumoniae infected pigs and their relation to breed and clinical symptoms. BMC Vet Res 2009;5:13

Bickert T, Trujillo-Vargas CM, Duechs M, Wohlleben G, Polte T, Hansen G, Oelschlaeger TA, Erb KJ. Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 suppresses allergen-induced Th2 responses in the airways. Int Arch Allergy Immunol 2009;149(3):219-230

Biebl A, Muendlein A, Kazakbaeva Z, Heuberger S, Sonderegger G, Drexel H, Lau S, Nickel R, Kabesch M, Simma B. CD14 C-159T and toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphisms in surviving meningococcal disease patients. PLoS One 2009;4(10):e7374

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

Bohnhorst B. Skin to Skin Care in the Neonatal Intensive Care Unit: More Data Regarding Seriously Ill Infants Are Badly Needed. Commentary on Heimann et al.: Impact of Skin to Skin Care, Prone and Supine Positioning on Cardiorespiratory Parameters and Thermoregulation in Premature Infants (Neonatology 2010;97:311-317). Neonatology 2009;97(4):318-320

Bragonzi A, Paroni M, Nonis A, Cramer N, Montanari S, Rejman J, Di Serio C, Döring G, Tümmler B. Pseudomonas aeruginosa microevolution during cystic fibrosis lung infection establishes clones with adapted virulence. Am J Respir Crit Care Med 2009;180(2):138-145

Brinkmann F, Schwerk N, Hansen G, Ballmann M. Steroid dependency despite omalizumab treatment of ABPA in cystic fibrosis. Allergy 2010;65(1):134-135

Bumann D, Behre C, Behre K, Herz S, Gewecke B, Gessner JE, von Specht BU, Baumann U. Systemic, nasal and oral live vaccines against Pseudomonas aeruginosa: a clinical trial of immunogenicity in lower airways of human volunteers. Vaccine 2010;28(3):707-713

Cabanski M, Wilhelm J, Zaslona Z, Steinmuller M, Fink L, Seeger W, Lohmeyer J. Genome-wide transcriptional profiling of mononuclear phagocytes recruited to mouse lungs in response to alveolar challenge with the TLR2 agonist Pam3CSK4. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2009;297(4):L608-18

Cameron L, Depner M, Kormann M, Klopp N, Illig T, von Mutius E, Kabesch M. Genetic variation in CRTh2 influences development of allergic phenotypes. Allergy 2009;64(10):1478-1485

Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, Mehta A, Munck A, Pollitt R, Sermet-Gaudelus I, Wilcken B, Ballmann M, Corbetta C, de Monestrol I, Farrell P, Feilcke M, Ferec C, Gartner S, Gaskin K, Hammermann J, Kashirskaya N, Loeber G, Macek M Jr, Mehta G, Reiman A, Rizzotti P, Sammon A, Sands D, Smyth A, Sommerburg O, Torresani T, Travert G, Vernooij A, Elborn S. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. J Cyst Fibros 2009;8(3):153-173

Cuttini M, Casotto V, de Vonderweid U, Garel M, Kollee LA, Saracci R, EURONIC Study Group. Neonatal end-of-life decisions and bioethical perspectives. Early Hum Dev 2009;85(10 Suppl):S21-5

Dammann O, Brinkhaus MJ, Bartels DB, Dördelmann M, Dressler F, Kerk J, Dörk T, Dammann CE. Immaturity, perinatal inflammation, and retinopathy of prematurity: A multi-hit hypothesis. Early Hum Dev 2009;85(5):325-329

Danilowicz E, Martinez-Arias R, Dolf G, Singh M, Probst I, Tümmler B, Höltig D, Waldmann KH, Gerlach GF, Stanke F, Leeb T, the FUGATO-consortium IRAS. Characterization of the porcine transferrin gene (TF) and its association with disease severity following an experimental Actinobacillus pleuropneumoniae infection. Anim Genet 2009;DOI: 10.1111/j.1365-2052.2009.02012.x

Danziger-Isakov LA, Worley S, Michaels MG, Arrigain S, Aurora P, Ballmann M, Boyer D, Conrad C, Eichler I, Elidemir O, Goldfarb S, Mallory GB, Mogayzel PJ, Parakininkas D, Solomon M, Visner G, Sweet S, Faro A. The risk, prevention,

and outcome of cytomegalovirus after pediatric lung transplantation. Transplantation 2009;87(10):1541-1548

Davenport CF, Wiehlmann L, Reva ON, Tümmler B. Visualization of Pseudomonas genomic structure by abundant 8-14mer oligonucleotides. Environ Microbiol 2009;11(5):1092-1104

Dittrich AM, Meyer HA, Krokowski M, Quarcoo D, Ahrens B, Kube SM, Witzenrath M, Esworthy RS, Chu FF, Hamelmann E. Glutathione peroxidase-2 protects from allergen-induced airway inflammation in mice. Eur Respir J 2009;DOI: 10.1183/09031936.00026108

Fuchs B, Knothe S, Rochlitzer S, Nassimi M, Greweling M, Lauenstein HD, Nassenstein C, Müller M, Ebensen T, Dittrich AM, Krug N, Guzman CA, Braun A. A Toll-Like Receptor 2/6 Agonist Reduces Allergic Airway Inflammation in Chronic Respiratory Sensitisation to Timothy Grass Pollen Antigens. Int Arch Allergy Immunol 2009;152(2):131-139

Fuchs SI, Eder J, Ellemunter H, Gappa M. Lung clearance index: normal values, repeatability, and reproducibility in healthy children and adolescents. Pediatr Pulmonol 2009;44(12):1180-1185

Ganguly K, Depner M, Fattman C, Bein K, Oury TD, Wesselkamper SC, Borchers MT, Schreiber M, Gao F, von Mutius E, Kabesch M, Leikauf GD, Schulz H. Superoxide dismutase 3, extracellular (SOD3) variants and lung function. Physiol Genomics 2009;37(3):260-267

Garvis S, Munder A, Ball G, de Bentzmann S, Wiehlmann L, Ewbank JJ, Tummler B, Filloux A. Caenorhabditis elegans semi-automated liquid screen reveals a specialized role for the chemotaxis gene cheB2 in Pseudomonas aeruginosa virulence. PLoS Pathog 2009;5(8):e1000540

Glas J, Seiderer J, Pasciuto G, Tillack C, Diegelmann J, Pfennig S, Konrad A, Schmechel S, Wetzke M, Torok HP, Stallhofer J, Jurgens M, Griga T, Klein W, Epplen JT, Schiemann U, Mussack T, Lohse P, Goke B, Ochsenkuhn T, Folwaczny M, Muller-Myhsok B, Brand S. rs224136 on chromosome 10q21.1 and variants in PHOX2B, NCF4, and FAM92B are not major genetic risk factors for susceptibility to Crohn's disease in the German population. Am J Gastroenterol 2009;104(3):665-672

Glas J, Stallhofer J, Ripke S, Wetzke M, Pfennig S, Klein W, Epplen JT, Griga T, Schiemann U, Lacher M, Koletzko S, Folwaczny M, Lohse P, Goke B, Ochsenkuhn T, Muller-Myhsok B, Brand S. Novel genetic risk markers for ulcerative colitis in the IL2/IL21 region are in epistasis with IL23R and suggest a common genetic background for ulcerative colitis and celiac disease. Am J Gastroenterol 2009;104(7):1737-1744

Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, Perro M, Diestelhorst J, Allroth A, Murugan D, Hätscher N, Pfeifer D, Sykora KW, Sauer M, Kreipe H, Lacher M, Nustede R, Woellner C, Baumann U, Salzer U, Koletzko S, Shah N, Segal AW, Sauerbrey A, Buderus S, Snapper SB, Grimbacher B, Klein C. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. N Engl J Med 2009;361(21):2033-2045

Görler H, Strüber M, Ballmann M, Müller C, Gottlieb J, Warnecke G, Gohrbandt B, Haverich A, Simon A. Lung and heart-lung transplantation in children and adolescents: a long-term single-center experience. J Heart Lung Transplant 2009;28(3):243-248

Gottlieb J, Ballmann M, von Mallinckrodt C, Staab D, Smaczny C, Simon A, Welte T, Wagner TO. Lungentransplantation bei Mukoviszidose – ein Positionspapier. Pneumologie 2009;63(8):451-460

Goubau C, Wilschanski M, Skalicka V, Lebecque P, Southern KW, Sermet I, Munck A, Derichs N, Middleton PG, Hjelte L, Padoan R, Vasar M, De Boeck K. Phenotypic characterisation of patients with intermediate sweat chloride values: towards validation of the European diagnostic algorithm for cystic fibrosis. Thorax 2009;64(8):683-691

Happle C, Wetzke M, Hermann EJ, Krauss JK, Hartmann H, Lücke T. ‚Cases against KiSS': Ein diagnostischer Algorithmus des frühkindlichen Torticollis. Klin Padiatr 2009;221(7):430-435

Hebestreit H, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Hebestreit A, Schindler C, Schenk T, Posselt HG, Kriemler S. Long-term effects of a partially supervised conditioning program in cystic fibrosis. Eur Respir J 2010;35(3):578-583

Hennig C, Baumann U, Ilginus C, Horneff G, Foell J, Hansen G. Successful treatment of autoimmune and lymphoproliferative complications of patients with intrinsic B-cell immunodeficiencies with Rituximab. Br J Haematol 2010;148(3):445-448

Hoeltig D, Hennig-Pauka I, Thies K, Rehm T, Beyerbach M, Strutzberg-Minder K, Gerlach GF, Waldmann KH, FUGATO-consortium IRAS. A novel Respiratory Health Score (RHS) supports a role of acute lung damage and pig breed in the course of an Actinobacillus pleuropneumoniae infection. BMC Vet Res 2009;5:14

Hoffmann I, Bueter W, Zscheppang K, Brinkhaus MJ, Liese A, Riemke S, Dörk T, Dammann O, Dammann CE. Neuregulin-1, the Fetal Endothelium, and Brain Damage in Preterm Newborns. Brain Behav Immun 2009;DOI: 10.1016/j.bbi.2009.08.012

Hogardt M, Ulrich J, Riehn-Kopp H, Tümmler B. EuroCareCF quality assessment of diagnostic microbiology of cystic fibrosis isolates. J Clin Microbiol 2009;47(11):3435-3438

Holtig D, Hennig-Pauka I, Beyerbach M, Thies K, Rehm T, Gerlach GF, Waldmann KH, FUGATO-Konsortiums IRAS. Comparison of the diagnostic significance of clinical, radiographic and ultrasonographic results after an experimental aerosol infection of pigs with Actinobacillus pleuropneumoniae. Berl Munch Tierarztl Wochenschr 2008;121(11-12):422-431

Hönig M, Flegel WA, Schwarz K, Freihorst JF, Baumann U, Seltsam A, Debatin KM, Schulz AS, Friedrich W. Successful hematopoietic stem-cell transplantation in a patient with chronic granulomatous disease and McLeod phenotype sensitized to Kx and K antigens. Bone Marrow Transplant 2010;45(1):209-211

Horneff G, Ebert A, Fitter S, Minden K, Foeldvari I, Kummerle-Deschner J, Thon A, Girschick HJ, Weller F, Huppertz HI. Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2009;48(8):916-919

Illsinger S, Schmidt KH, Lücke T, Vaske B, Bohnhorst B, Das AM. Plasma and urine amino acid pattern in preterm infants on enteral nutrition: impact of gestational age. Amino Acids 2009;DOI: 10.1007/s00726-009-0305-0

Iyoda M, Hudkins KL, Becker-Herman S, Wietecha TA, Banas MC, Guo S, Meyer-Bahlburg A, Kowalewska J, Liu G, Ziegler SF, Rawlings DJ, Alpers CE. Imatinib suppresses cryoglobulinemia and secondary membranoproliferative glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2009;20(1):68-77

Kabesch M. Asthma and . . . what is the link? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9(5):393-394

Kabesch M. Pharmacogenetics of beta(2)-agonists in children. J Allergy Clin Immunol 2009;124(6):1195-1196

Kahlisch D, Buettner FF, Naim HY, Gerlach GF, FUGATO-consortium IRAS. Glycoprotein analysis of porcine bronchoalveolar lavage fluid reveals potential biomarkers corresponding to resistance to Actinobacillus pleuropneumoniae infection. Vet Res 2009;40(6):60

Kerber-Momot T, Leemhuis D, Lührmann A, Munder A, Tümmler B, Pabst R, Tschernig T. Beneficial Effects of TLR-2/6 Ligation in Pulmonary Bacterial Infection and Immunization with Pseudomonas aeruginosa. Inflammation 2010;33(1):58-64

Klockgether J, Munder A, Neugebauer J, Davenport CF, Stanke F, Larbig KD, Heeb S, Schöck U, Pohl TM, Wiehlmann L, Tümmler B. Genome Diversity of Pseudomonas aeruginosa PAO1 laboratory strains. J Bacteriol 2010;192(4):1113-1121

Kormann MS, Ferstl R, Depner M, Klopp N, Spiller S, Illig T, Vogelberg C, von Mutius E, Kirschning CJ, Kabesch M. Rare TLR2 mutations reduce TLR2 receptor function and can increase atopy risk. Allergy 2009;64(4):636-642

Liu M, Worley S, Arrigain S, Aurora P, Ballmann M, Boyer D, Conrad C, Eichler I, Elidemir O, Goldfarb S, Mallory GB, Mogayzel PJ, Parakininkas D, Visner G, Sweet S, Faro A, Michaels M, Danziger-Isakov LA. Respiratory viral infections within one year after pediatric lung transplant. Transpl Infect Dis 2009;11(4):304-312

Liu W, Volpe MA, Zscheppang K, Nielsen HC, Dammann CE. ErbB4 regulates surfactant synthesis and proliferation in adult rat pulmonary epithelial cells. Exp Lung Res 2009;35(1):29-47

Mainz JG, Nährlich L, Schien M, Käding M, Schiller I, Mayr S, Schneider G, Wiedemann B, Wiehlmann L, Cramer N, Pfister W, Kahl BC, Beck JF, Tümmler B. Concordant genotype of upper and lower airways P aeruginosa and S aureus isolates in cystic fibrosis. Thorax 2009;64(6):535-540

Mathias RA, Grant AV, Rafaels N, Hand T, Gao L, Vergara C, Tsai YJ, Yang M, Campbell M, Foster C, Gao P, Togias

A, Hansel NN, Diette G, Adkinson NF, Liu MC, Faruque M, Dunston GM, Watson HR, Bracken MB, Hoh J, Maul P, Maul T, Jedlicka AE, Murray T, Hetmanski JB, Ashworth R, Ongaco CM, Hetrick KN, Doheny KF, Pugh EW, Rotimi CN, Ford J, Eng C, Burchard EG, Sleiman PM, Hakonarson H, Forno E, Raby BA, Weiss ST, Scott AF, Kabesch M, Liang L, Abecasis G, Moffatt MF, Cookson WO, Ruczinski I, Beaty TH, Barnes KC. A genome-wide association study on African-ancestry populations for asthma. J Allergy Clin Immunol 2010;125(2):336-346.e4

Meads CA, Davenport CF. Quality assessment of diagnostic before-after studies: development of methodology in the context of a systematic review. BMC Med Res Methodol 2009;9:3

Meyer-Bahlburg A, Bandaranayake AD, Andrews SF, Rawlings DJ. Reduced c-myc expression levels limit follicular mature B cell cycling in response to TLR signals. J Immunol 2009;182(7):4065-4075

Minden K, Niewerth M, Listing J, Mobius D, Thon A, Ganser G, Ermisch-Omran B, Zink A. The economic burden of juvenile idiopathic arthritis-results from the German paediatric rheumatologic database. Clin Exp Rheumatol 2009;27(5):863-869

Mueller C, Hansen G, Ballmann M, Schwerk N, Simon AR, Goerler H, Strueber M. Size reduction of donor organs in pediatric lung transplantation. Pediatr Transplant 2009;DOI: 10.1111/j.1399-3046.2009.01242.x

Pinto LA, Depner M, Steudemann L, Klopp N, Illig T, von Mutius E, Kabesch M. IL15 gene variants are not associated with asthma and atopy. Allergy 2009;64(4):643-646

Polte T, Fuchs L, Behrendt AK, Hansen G. Different role of CD30 in the development of acute and chronic airway inflammation in a murine asthma model. Eur J Immunol 2009;39(7):1736-1742

Rakhimova E, Wiehlmann L, Brauer AL, Sethi S, Murphy TF, Tümmler B. Pseudomonas aeruginosa population biology in chronic obstructive pulmonary disease. J Infect Dis 2009;200(12):1928-1935

Ranganathan K, Worley S, Michaels MG, Arrigan S, Aurora P, Ballmann M, Boyer D, Conrad C, Eichler I, Elidemir O, Goldfarb S, Mallory G B Jr, Mogayzel PJ, Parakininkas D, Solomon M, Visner G, Sweet SC, Faro A, Danziger-Isakov L. Cytomegalovirus immunoglobulin decreases the risk of cytomegalovirus infection but not disease after pediatric lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2009;28(10):1050-1056

Riethmueller J, Ballmann M, Schroeter TW, Franke P, von Butler R, Claass A, Junge S, Doering G, Stern M, For the German Multicenter Study Group. Tobramycin Once- vs Thrice-Daily for Elective Intravenous Antipseudomonal Therapy in Pediatric Cystic Fibrosis Patients. Infection 2009;37(5):424-431

Riethmueller J, Junge S, Schroeter TW, Kuemmerer K, Franke P, Ballmann M, Claass A, Broemme S, Jeschke R, Hebestreit A, Staab D, Koetz K, Doering G, Stern M. Continuous vs Thrice-Daily Ceftazidime for Elective Intravenous Antipseudomonal Therapy in Cystic Fibrosis. Infection 2009;37(5):418-423

Roeder T, Isermann K, Kabesch M. Drosophila in asthma research. Am J Respir Crit Care Med 2009;179(11):979-983

Schedel M, Frei R, Bieli C, Cameron L, Adamski J, Lauener R, Kabesch M. An IgE-associated polymorphism in STAT6 alters NF-kappaB binding, STAT6 promoter activity, and mRNA expression. J Allergy Clin Immunol 2009;124(3):583-9, 589.e1-6

Schober E, Rami B, Grabert M, Thon A, Kapellen T, Reinehr T, Holl RW, DPV-Wiss Initiative of the German Working Group for Paediatric Diabetology and. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. Diabet Med 2009;26(5):466-473

Schwerk C, Schulz M, Schwerk N, Blüher S, Kiess W, Siekmeyer W. Etilefrinhydrochloride Ingestion: erfolgreiche endoskopische Entfernung eines Tablettenkonglomerats. Klin Padiatr 2009;221(2):93-96

Schwerk N, Bredt M, Dalheim M. Alpha-1 antitrypsin deficiency. Kinder- und Jugendmedizin 2009;9(6):357-361

Schwerk N, Hartmann C, Baumann U, Pape L, Ehrich JH, Hansen G. Chronic Mycoplasma pneumoniae infection in a child after renal transplantation. Pediatr Transplant 2009;DOI: 10.1111/j.1399-3046.2009.01130.x

Sleiman PM, Flory J, Imielinski M, Bradfield JP, Annaiah K, Willis-Owen SA, Wang K, Rafaels NM, Michel S, Bonnelykke K, Zhang H, Kim CE, Frackelton EC, Glessner JT, Hou C, Otieno FG, Santa E, Thomas K, Smith RM, Glaberson WR, Garris M, Chiavacci RM, Beaty TH, Ruczinski I, Orange JM, Allen J, Spergel JM, Grundmeier R, Mathias RA, Christie JD, von Mutius E, Cookson WO, Kabesch M, Moffatt MF, Grunstein MM, Barnes KC, Devoto M, Magnusson M, Li H, Grant SF, Bisgaard H, Hakonarson H. Variants of DENND1B associated with asthma in children. N Engl J Med 2010;362(1):36-44

Sorichter S, Baumann U, Baumgart A, Walterspacher S, von Specht BU. Immune responses in the airways by nasal vaccination with systemic boosting against Pseudomonas aeruginosa in chronic lung disease. Vaccine 2009;27(21):2755-2759

Stanulla M, Schaeffeler E, Möricke A, Coulthard SA, Cario G, Schrauder A, Kaatsch P, Dördelmann M, Welte K, Zimmermann M, Reiter A, Eichelbaum M, Riehm H, Schrappe M, Schwab M. Thiopurine methyltransferase genetics is not a major risk factor for secondary malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia on Berlin-Frankfurt-Munster protocols. Blood 2009;114(7):1314-1318

Suttner K, Depner M, Klopp N, Illig T, Vogelberg C, Adamski J, von Mutius E, Kabesch M. Genetic variants in the GATA3 gene are not associated with asthma and atopic diseases in German children. J Allergy Clin Immunol 2009;123(5):1179-1181

Suttner K, Rosenstiel P, Depner M, Schedel M, Pinto LA, Ruether A, Adamski J, Klopp N, Illig T, Vogelberg C, Schreiber S, von Mutius E, Kabesch M. TBX21 gene variants increase childhood asthma risk in combination with HLX1 variants. J Allergy Clin Immunol 2009;123(5):1062-8, 1068.e1-8

Suttner K, Ruoss I, Rosenstiel P, Depner M, Pinto LA, Schedel M, Adamski J, Illig T, Schreiber S, von Mutius E, Kabesch M. HLX1 gene variants influence the development of childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2009;123(1):82-88.e6

Thon A, Ullrich G. Disease impact and disease-unrelated strain in parents of children with rheumatic disease: Is there an influence on disease-related information needs? Disabil Rehabil 2009;1-8

Török HP, Glas J, Endres I, Tonenchi L, Teshome MY, Wetzke M, Klein W, Lohse P, Ochsenkühn T, Folwaczny M, Göke B, Folwaczny C, Müller-Myhsok B, Brand S. Epistasis between Toll-like receptor-9 polymorphisms and variants in NOD2 and IL23R modulates susceptibility to Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2009;104(7):1723-1733

Tümmler B, Gerlach G, Benga L, Blöcker H, Danilowicz E, Drungowski M, Gerlach GF, Hennig-Pauka I, Herwig R, Höltig D, Kahlisch D, Leeb T, Martinez-Arias R, Naim HY, Pabst R, Probst I, Radelof U, Rehm T, Rothkötter HJ, Singh M, Spalleck R, Stanke F, Strutzberg-Minder K, Thies K, Tümmler B, Valentin-Weigand P, Wagner F, Waldmann KH. Entwicklung von genetischen markern zur infektabwehr und resistenz im atemtrakt des schweins (IRAS) - Aktueller stand des FUGATO projekts IRAS. Züchtungskunde 2009;81(1):27-35

Tümmler B, Stanke F, Bronsveld I, Veeze H, Ballmann M. Transient correction of the basic defect in sweat glands in an individual with cystic fibrosis carrying the complex CFTR allele F508del-R553Q. Thorax 2009;64(2):179-180

Tümmler B. Getting closer to the real life; In: Crystal ball - 2009. Environmental microbiology reports 2009;1(1):22-23

Watson RS, Clermont G, Kinsella JP, Kong L, Arendt RE, Cutter G, Linde-Zwirble WT, Abman SH, Angus DC, Prolonged Outcomes After Nitric Oxide Investigators. Clinical and economic effects of iNO in premature newborns with respiratory failure at 1 year. Pediatrics 2009;124(5):1333-1343

Zeilinger S, Pinto LA, Nockher WA, Depner M, Klopp N, Illig T, von Mutius E, Renz H, Kabesch M. The effect of BDNF gene variants on asthma in German children. Allergy 2009;64(12):1790-1794

Übersichtsarbeiten

Bohnhorst B. Tracheotomie bei Kindern. Heilberufe 2009;61(8):23-25

Buchbeiträge, Monografien

Janusson A, Borte M, Dressler F, Belohradsky BH. Nicht bakterielle Osteitis. In: Scholz H, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. [Hrsg.]: DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen: 164 Tabellen. 5., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, 2009. S.665-666

Wetzke M, Happle CK. Bacics bildgebende Verfahren. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2009. VII, 135 S.: zahlr. Ill., graph. Darst.

Abstracts

2009 wurden 89 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Dammann, Christiane (Prof. Dr. med.): Role of erbB receptors in fetal lung development

Promotionen

Behrens, Clemens (Dr. med.): Der medikamentöse Einfluss von 21-Aminosteroiden auf die Akutphase des hypertoxischen Lungenschadens am Modell der isolierten, perfundierten und ventilierten Rattenlunge

Cramer, Nina (Dr. rer. nat.): Microevolution of Pseudomonas aeruginosa in isolates from patients with CF

Davenport, Colin (PhD): Genomic and metagenomic application of microbial genome signatures

Heyne, Tim (Dr. med.): Einfluss von Känguru-Pflege auf kardiorespiratorische Parameter bei Frühgeborenen

Hoffmann, Insa (Dr. med.): Neuregulin-1, the fetal endothelium, and brain damage in preterm newborns

Linke, Marion (Dr. med.): Die Bedeutung von sonografisch nachweisbarer Luft in Pfortader und Leber in der Diagnosestellung der nekrotisierenden Enterokolitis bei Früh- und Neugeborenen

Probst, Inga (Dr. rer. nat.): Genetische Diversität und Disposition des Hausschweins zur Atemwegsinfektion

Zscheppang, Katja (Dr. rer. nat.): Role of the ErbB4 Receptor in Fetal Lung Development

Master

Zischka, Melanie: Role of ErbB4 and estrogen receptor Beta in lung development

Stipendien

Varsahr, Alexander: Die Rolle von NFkB Polymorphismen bei der Entstehung von Asthma und Allergie

Wissenschaftspreise

Albrecht, Melanie (Dr. med.): JMA Posterpreis (Jahrestagung EAACI in Warschau); Best Oral Abstract Presentation (Jahrestagung EAACI, Warschau)

Baumann, Ulrich (PD Dr. med.): Publication award of the European Socienty for Immunofeficiencies (ESID)

Dittrich, Anna-Maria (Dr. med.): Nachwuchspreis der DGAKI (Jahrestagung der DGAKI, Berlin)

Lingner, Sandra: „Best of Mainz" (Mainzer Allergietage)

Meyer-Bahlburg, Almut (Dr. med.): Keystone Symposia Scholarship „B cells in context", Taos, New Mexico; Marie-Curie Grant to attend the 2nd Conference on „Translational Research in Pediatric Rheumatology" - Innate Immunity, Genova, Italy; Travelscholarship to attend the Summer School for Primary Immunodeficiency of the European Society for Immunodeficiency, Bled, Slovenia; Marie-Curie Grant, 3rd Conference on „Translational Research in Pediatric Rheumatology" - Adaptive Immunity, Genova, Italy; Habilitationsförderung von Wissenschaftlerinnen der MHH

Thon, Angelika (Dr. med.), Meyer-Bahlburg, Almut (Dr. med.): Wyeth-Forschungspreis

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ballmann, Manfred (PD Dr. med.): Board Member European Cystic Fibrosis Society; Vorsitzender der AG-Lungentransplantation in der GPP (bis März 2009); Gutachtertätigkeit für folgende Zeitschriften: Archives of Diseases in Childhood, European Journal of Endocrinology, European Journal of Paediatrics, Journal of Cystic Fibrosis, Pediatric Pulmonology, Thorax; Gutachter im GBA (gemeinsamer Bundesausschuss) für die KBV; Gutachter für Niederländische CF-Foundation

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

Bohnhorst, Bettina (PD Dr. med.): Reviewer: Acta Paediatrica, Archives of Diseases in Childhood, Journal of Paediatrics, Paediatrics, Neonatology

Dammann, Christiane E.L. (Prof. Dr. med.): Gutachtertätigkeit: American Journal of Physiology, Biology of the Neonate, Endocrinology, European Respiratory Journal, European Cytokine Network, Journal of Clinical Investigation, Pediatric Pulmonology, Pediatric Research, Pediatrics, Respiratory Review; Gutachtertätigkeit Forschungsanträge: National Institute for Health, DFG

Derichs, Nico (Dr. med.): Reviewer Journal of Cystic Fibrosis; Mitglied Diagnostic Network Working Group, European Cystic Fibrosis Society

Dittrich, Anna-Maria (Dr. med.): Reviewer: Allergy, Thorax; Mitglied in der Forschungskommission

Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.): Präsident der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie; Mitglied des Vorstandes des SFB 587 und designierte Sprecherin; 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; Leiterin 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;Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.): 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

Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.): Vorstandsmitglied im EU-GABRIEL Konsortium Leiter der AG „Experimentelle Pneumologie" der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie; Section Editor „Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology" Editorial Board Member für „Allergy"; Gutachter für AsthmaUK, Wellcome Trust, „Faculty of 1000"; Gutachter für: Acta paediatrica, American Journal of Human Genetics, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Allergy, European Journal of Human Genetics, European Respiratory Journal, International Archives of Allergy, JAMA, Journal of Allergy, Journal of Allergy and Clinical Immunology, PlosOne, Respiratory Research, Thorax

Stanke, Frauke (Dr. rer. nat.): Mitglied in der AG Molekulare Medizin der ‚Telematik-Plattform für nationale Forschungsnetze e.V.'; Gutachtertätigkeit 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, European Journal of Clinical Microbiology;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

Patente

Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.), Dammann, Christiane E.L. (Prof. Dr. med.):Use of Neuregulin-1 in reducing brain damage

Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.):Nachweiskonjugat und Verfahren zur Analyse

Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.):Oberflächen und Verfahren zur Analyse

Klinik für 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.httg.de

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 Biohybridlunge. 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 ausgegründete 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 selbständig bearbeiten. Es sind dies die Bereiche Allgemeine Herzchirurgie (Klappen- und Koronarchirurgie), Aortenchirurgie, Vaskuläre und endovaskuläre Gefäßchirurgie, kardiale Elektrophysiologie, Thoraxchirurgie, Herzunterstützungssysteme, Thorakale Organtransplantation und Transplantationsnachsorge sowie Kinderherzchirurgie.

Forschungsprojekte

Herstellung von induzierten pluripotenten Stammzellen aus humanen Nabelschnurblut

In den letzten Jahren erschienen eine Vielzahl von Berichten, welche ein breites Differenzierungspotential adulter Stammzellen zu belegen schienen, leider ist der große Optimismus in diesem Forschungsbereich jedoch unterdessen einer gewissen Ernüchterung gewichen: Zum einen stellt sich das Differenzierungspotential adulter Stammzellen heutzutage als recht beschränkt dar, zum anderen lassen sich adulte Stammzellen in der Regel kaum in einem für Regenerative Therapien notwendigen Maßstab ex vivo vermehren.

Im Gegensatz dazu haben embryonale Stammzellen (ES-Zellen) ein prinzipiell unlimitiertes Differenzierungspotential und lassen sich praktisch unbegrenzt expandieren. Leider kommen menschliche embryonale Stammzellen dennoch für klinische Anwendungen kaum in Frage, da 1) für die Isolierung menschliche Embryonen zerstört werden müssen und 2) (mit Ausnahme parthenogenetischer Zellen) keine patienteneigenen ES-Zellen hergestellt werden können.

Die 2006 durch S. Yamanaka in seiner bahnbrechenden Publikation in Cell (1) vorgestellte Technologie zur Herstellung induzierter pluripotenter Stammzellen (iPS-Zellen) hat nun völlig neue Möglichkeiten zur Herstellung ethisch unbedenklicher, praktisch unbegrenzt vermehrbarer und klinisch verwendbarer Stammzellen eröffnet, die in alle erdenklichen Zelltypen differenziert werden können. Die große Mehrzahl der bisher hergestellten iPS-Zellen wurde dabei über retrovirale Überexpression von 4 Faktoren, OCT4, SOX2, KLF4 und MYC aus Fibroblasten hergestellt (2). Nachdem initial nur Zellen der Maus reprogrammiert worden waren, haben mittlerweile eine Reihe von Forschergruppen auch humane iPS-Zellen hergestellt (z.B. (3-4)). Sowohl die Verwendung integrierender Vektoren als auch das Einschleusen von Onkogenen wie KLF und MYC stellt dabei allerdings ein nicht zu unterschätzendes Risiko für klinische Anwendungen dar (2). Daher ist es von großer Bedeutung für zukünftige klinische Anwendungen, dass die Herstellung transgen-freier humaner iPS-Zellen, wenn auch mit extrem niedriger Effizienz, bereits unter Verwendung nicht-integrierender episomaler Vektoren (5) oder über Proteintransduktion gelungen ist (6).

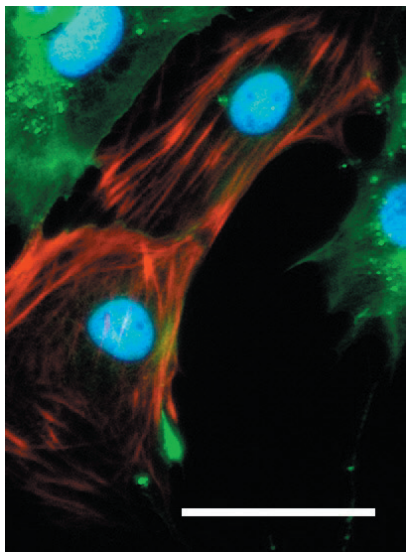


Abb. 1: Aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen differenzierte Herzmuskelzellen

Die iPS-Zellforschung befindet sich nach Expertenmeinung auf einem guten Weg, die noch existierende Risiken und Hürden, wie Teratombildung und fehlende oder mangelhafte Technologien zur skalierbaren Expansion und Differenzierung, zu lösen. Allerdings wurde bis vor kurzem ein generelles Problem der iPS-Technologie völlig außer Acht gelassen: Es ist bekannt, dass sich während des Lebens Fehler im Erbgut von Körperzellen anhäufen (7-8). Die Anhäufung von Mutationen im Kerngenom sowie in den Mitochondrien ist einer der entscheidenden Gründe für altersbedingte Krebserkrankungen und Funktionsverlust von Organen (7-8). Während somatische Zellen während der Reprogrammierungsphase in ein embryonales Stadium zurückversetzt werden, und auch die Telomerlänge wieder deutlich zunimmt (9), bleiben erworbene Mutationen erhalten. Obgleich noch nicht bewiesen, gilt es als sehr wahrscheinlich, dass während der Reprogrammierungs- und anschließenden Expansionsphase gerade diejenigen Zellklone bevorzugt werden, welche bereits eine Mutations-bedingte Aktivierung bestimmter Onkogene aufweisen. Damit gekoppelt wäre vermutlich eine erhöhte Entartungsrate von daraus hergestellten iPS-Derivaten. Desweiteren ist zu erwarten, dass eine Anhäufung von nukleären und vor allem mitochondrialen Mutationen mit einer verminderten Funktionalität von iPS-Derivaten einhergeht (10-11).

Im Hinblick auf dieses Problem haben wir nach einer jungen, effizient reprogrammierbaren und nicht-invasiv zu gewinnenden Zellquelle für die Herstellung humaner iPS-Zellen gesucht. Aufgrund der breiten Verfügbarkeit, der bereits existierenden Infrastrukturen der Stammzellbanken und der Möglichkeit der nicht-invasiven Isolierung stellt Nabelschnurblut generell eine hervorragende Zellquelle für zukünftige Stammzelltherapien dar. Uns ist es nun als weltweite erste Arbeitsgruppe gelungen, menschliche iPS-Zellen aus Nabelschnurblut herzustellen (10). Dabei war es von höchster Bedeutung, ein möglichst einfaches Zellisolationsprotokoll zu entwickeln. Letztendlich erwiesen sich über Plastikadhärenz aus Nabelschnurblut hergestellte Endothelzellen als exzellente Zellquelle für die Reprogrammierung zu induzierten pluripotenten Stammzellen (10). Die sehr hohe endogene Expression des Reprogrammierungsfaktors MYC in solchen Endothelzellen scheint dabei eine wichtige Grundlage für die beobachtete einfache Reprogrammierbarkeit darzustellen (10).

Die aus Nabelschnurblut hergestellten pluripotenten iPS-Zellen konnten wie embryonale Stammzellen in verschiedene Zelltypen umgewandelt werden, darunter auch funktionelle und rhythmisch pulsierende Herzmuskelzellen. Auch wenn noch viele technische Probleme, so. z.B. die bisher noch relativ ineffiziente Differenzierung oder die Bildung von Teratomen durch kontaminierende undifferenzierte Zellen, zu lösen sind, sollen iPS-abgeleitete Herzmuskelzellen in Zukunft die Grundlage für die Herstellung bioartifiziellen Herzmuskels darstellen.

Ob in Zukunft tatsächlich Banken mit bereits umprogrammierten Zellen angelegt werden, erscheint allerdings fraglich: Es wäre wohl wirtschaftlicher, die Ausgangszellen aufzubewahren und die Umprogrammierung patientenspezifischer Zellen nur bei Bedarf durchzuführen. Auf der anderen Seite spricht die sofortige Verfügbarkeit der vielseitigen Stammzellen für die Herstellung von iPS-Zellbanken. Möglicherweise kommen hier letztendlich nicht nur autologe sondern sogar eher allogene Zellen in Frage, falls sich Konzepte der ES-Zell-basierten Toleranzinduktion auf die klinische Anwendung von iPS-Zellen umsetzen lassen. In jedem Fall entwickelt sich die iPS-Forschung derzeit so rasant, dass erste klinischen Studien innerhalb der nächsten fünf Jahre nicht als unwahrscheinlich gelten.

Referenzen:

1. Takahashi, K., and Yamanaka, S. 2006. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 126, no. 4:663.

2. Yamanaka, S. 2009. A fresh look at iPS cells. Cell 137, no. 1:13.

3. Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K., and Yamanaka, S. 2007. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 131, no. 5:861.

4. Yu, J., Vodyanik, M.A., Smuga-Otto, K., Antosiewicz-Bourget, J., Frane, J.L., Tian, S., Nie, J., Jonsdottir, G.A., Ruotti, V., Stewart, R., Slukvin, II, and Thomson, J.A. 2007. Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells. Science.

5. Yu, J., Hu, K., Smuga-Otto, K., Tian, S., Stewart, R., Slukvin, II, and Thomson, J.A. 2009. Human Induced Pluripotent Stem Cells Free of Vector and Transgene Sequences. Science.

6. Kim, D., Kim, C.H., Moon, J.I., Chung, Y.G., Chang, M.Y., Han, B.S., Ko, S., Yang, E., Cha, K.Y., Lanza, R., and Kim, K.S. 2009. Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins. Cell Stem Cell 4, no. 6:472.

7. Trifunovic, A., and Larsson, N.G. 2008. Mitochondrial dysfunction as a cause of ageing. J Intern Med 263, no. 2:167.

8. Ono, T., Uehara, Y., Saito, Y., and Ikehata, H. 2002. Mutation theory of aging, assessed in transgenic mice and knockout mice. Mech Ageing Dev 123, no. 12:1543.

9. Marion, R.M., Strati, K., Li, H., Tejera, A., Schoeftner, S., Ortega, S., Serrano, M., and Blasco, M.A. 2009. Telomeres acquire embryonic stem cell characteristics in induced pluripotent stem cells. Cell Stem Cell 4, no. 2:141.

10. Haase, A., Olmer, R., Schwanke, K., Wunderlich, S., Merkert, S., Hess, C., Zweigerdt, R., Gruh, I., Meyer, J., Wagner, S., Maier, L.S., Han, D.W., Glage, S., Miller, K., Fischer, P., Scholer, H.R., and Martin, U. 2009. Generation of induced

pluripotent stem cells from human cord blood. Cell Stem Cell 5, no. 4:434.
11. Giorgetti, A., Montserrat, N., Aasen, T., Gonzalez, F., Rodriguez-Piza, I., Vassena, R., Raya, A., Boue, S., Barrero, M.J., Corbella, B.A., Torrabadella, M., Veiga, A., and Izpisua Belmonte, J.C. 2009. Generation of induced pluripotent stem cells from human cord blood using OCT4 and SOX2. Cell Stem Cell 5, no. 4:353.

Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG-REBIRTH

Weitere Forschungsprojekte

A. Experimentelle Forschung

Alloplastischer Thoraxwandersatz im Schweinemodell

Projektleitung: Fischer, Stefan (Prof. Dr. med. M.Sc.); Förderung: Covidien Deutschland GmbH

Analyse der mikrobiellen Diversität von Biofilmen auf Herzschrittmachern und Defibrillatoren unter Berücksichtigung des oralen Keimspektrums

Projektleitung: Kühn, Christian (Dr. med.), Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Marsch, Georg, Heuer, Wieland (Dr. med.); Kooperationspartner: Heuer, Wieland (Dr. med.), Zahnärztliche Prothetik/MHH

Autologer, vaskularisierter Herzmuskelersatz

Projektleitung: Cebotari, Serghei (Dr. med.), Tudorache, Igor (Dr. med.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschung GmbH

Autologes bioartifizielles Herzgewebe für die Gewebereparatur – Teilprojekt 2: Induzierte pluripotente Stammzellen

Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Zweigerdt, Robert (Dr. rer, nat.); Förderung: BMBF

Autologisierte Herzklappenprothesen basierend auf dezellularisierten Klappenmatrices im alternden Schafmodell

Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Tudorache, Igor (Dr. med.); Förderung: Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschung GmbH

Bedeutung von Leukozytenwanderung für die chronische Abstoßung der Lunge – Untersuchungen in einem Modell der subkutanen Tracheatransplantation

Projektleitung: Simon, Andre (PD Dr. med.), Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.); Kooperationspartner: Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.), Immunologie/MHH; Förderung: DFG (KFO 123)

Biodistribution fluoreszierender Surrogatpartikel nach intramyokardialer Injektion im Mausmodell

Projektleitung: Martens, Andreas (Dr. med.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Rojas, Sebastian, Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat); Förderung: BMBF (Begleitforschung PERFECT-Studie)

Biokompatibilität

Projektleitung: Loos, Anneke (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (SFB Transregio 37, Projekt Q2)

BioValsalva im Schafsmodell: Studie zur Machbarkeit eines Aortenklappenprothesen-Re-Ersatzes nach 6 Monaten bei vorangegangener Implantation des Aortenklappenconduits BioValsalva der Firma Vascutek beim Schaf

Projektleitung: Shrestha, Malakh (PD Dr. med.), Baraki, Hassina (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 mesendodermalen Vorläufern und aus ESCs differenzierten Kardiomyozyten in einem murinen Myokardinfarktmodell

Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Schwinzer, Reinhard (Prof. Dr. rer. nat.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Schwinzer, Reinhard (Prof. Dr. rer. nat.), Viszeralchirurgie/MHH; Förderung: DFG

Construction of cardiac tissue using integrated gene, cell, and tissue engineering technology and its application for the treatment of cardiac failure

Projektleitung: Sawa, Yoshiki (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Harjula, Ari (Prof. Dr. med.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Kankuri, Esko (Dr. med.), Ono, Masamichi; Förderung: JSPS, Core-to-Core Program with Germany and Finland 2009-2011

Differenzierung von ES-Zellen zu Typ II Pneumozyten

Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (KFO 123)

Einsatz von Bakteriophagen zur Therapie multiresistenter Keime in der Lungentransplantation

Projektleitung: Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Bagaev, Erik; Kooperationspartner: D&D Pharma; Förderung: Deutsche Herzstiftung

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: PhD-Programm „Regenerative Sciences"

Entwicklung einer Biohybridlunge

Projektleitung: Fischer, Stefan (Prof. Dr. med. M.Sc.); Förderung: DFG (REBIRTH)

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 Charakterisierung eines bioartifiziellen Gefäßersatzes aus peripherem Blut zur Vorbereitung der weiteren Erprobung im Großtiermodell

Projektleitung: Aper, Thomas (Dr. med.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: DFG

Entwicklung und präklinische Testung eines autologisierten, bioartifiziellen Hämodialyse-Shunts

Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Experimentelle Rückenmarksischämie im Kaninchenmodell

Projektleitung: Khaladj, Nawid (PD 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)

Generation of induced pluripotent stem cells from rhesus monkeys

Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (iPSiLAM)

Herstellung und tierexperimentelle Testung einer bioartifiziellen klappentragenden Gefäßprothese für den Einsatz bei Fontan-Operationen

Projektleitung: Görler, Adelheid (Dr. med.), Cebotari, Serghei (Dr. med.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: Dr. Dorka-Stiftung

Humane Gewebetransplantate und deren Modifikation durch Tissue Engineering

Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Bisdas, Theodosios; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation, Hannover Impuls

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)

Intramyocardial transplantation of adult stem cells for postinfarct myocardial regeneration during CABG surgery – establishment of GMP-conform culture protocols with respect to subsequent conduction of a phase I clinical trial

Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: IFB-Tx

iPS cells for treatment of cystic fibrosis: generation of iPS-derived airway cells and evaluation in a murine disease modell

Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (CARPuD)

Large scale expansion and differentiation of human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells for applications in high throughput pharmacological screening systems

Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (BIODISC)

Lentivirale Transduktion CD133-positiver humaner Knochenmarkstammzellen mit Luciferase für das in-vivo-Biolumineszenz-Imaging

Projektleitung: Martens, Andreas (Dr. med.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Rojas, Sebastian, Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schiedlmeier, Bernhard (Dr. rer. nat.), Hämatologie/MHH, Schrepfer, Sonja (Prof. Dr. med.), Transplantations- und Stammzellimmunologie-Labor, Herzzentrum Hamburg; Förderung: BMBF (Begleitforschung PERFECT-Studie)

Modified tissue cardiomyoplasty and tissue engineered heart valves for congenital heart disease surgery

Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Görler, Adelheid (Dr. med.); Förderung: DFG

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

Myokardiales Tissue Engineering; Teilprojekte: TE basierend auf embryonalen Stammzellen von Cynomolgous-Affen; TE basierend auf „germline-derived pluripotent stem cells" (gPS) der Maus; Entwicklung und Testung neuartiger Biopolymere für die Verwendung im myokardialen TE

Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH)

Neuroprotektion während des hypothermen Kreislaufstillstands im akuten und chronischen Schweinemodell - Stellenwert der selektiv antegraden zerebralen Perfusion

Projektleitung: Hagl, Christian (PD Dr. med.); Förderung: DFG

PCR-gestützte Quantifizierungsmethoden zur Biodistributionsanalyse nach kardialer Stammzelltherapie

Projektleitung: Martens, Andreas (Dr. med.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Hess, Christian (Dr. rer. physiol.), Rojas, Sebastian; Förderung: BMBF (Begleitforschung PERFECT-Studie)

Service Unit Biokompatibilität

Projektleitung: Loos, Anneke (Dr. rer. nat); Förderung: DFG (REBIRTH), DFG (SFB Transregio 37, Projekt B3)

Stabilisierende Magnesiumgeflechte zur Unterstützung von kardiovaskulärem Gewebeersatz im Hochdrucksystem

Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: DFG (SFB 599, Projekt R7)

Stammzelltherapie-assoziierte Expression kardialer microRNAs im Myokardinfarktmodell der Maus

Projektleitung: Rojas, Sebastian, Martens, Andreas (Dr. med.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr. med.), Kardiologie/MHH

Surfactant deficiencies: generation of iPS-derived type II alveolar epithelial (AT2) cells and evaluation in a murine disease modell

Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (CARPuD)

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 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 (PD Dr. med.), Hagl, Christian (PD Dr. med.); Förderung: Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschung GmbH

Verbesserung der Biodistribution in der kardialen Stammzelltherapie mittels visköser Trägersubstanzen

Projektleitung: Martens, Andreas (Dr. med.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Rojas, Sebastian; Förderung: BMBF (Begleitforschung PERFECT-Studie)

Verbundprojekt: QT-Screen RC – Entwicklung eines „high throughput" Testsystems, basierend auf aus embryonalen Stammzellen von Rhesus Affen generierten Herzmuskelzellen, für das sicherheitsp harmakologische Wirkstoffscreening (Teilprojekt A und C)

Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF

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.

Zelluläres Homing in der kardialen Stammzelltherapie mittels magnetisch markierter Oberflächenantikörper

Projektleitung: Martens, Andreas (Dr. med.), Rojas, Sebastian, Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.)

B. Klinische Forschung

A 15-month, multi-center, randomized, open-label, parallel group study investigating the renal tolerability, efficacy and safety of a CNI-free regimen (Certican® and MPA) versus a low-dose CNI-regimen (Sandimmun® Optoral and Certican®) in de novo heart transplant recipients

Projektleitung: Bara, Christoph (PD Dr. med.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Acute cerebrovascular events during extracorporeal circulation - a comparison of new minimized perfusion circuit to standard cardiopulmonary bypass

Projektleitung: Kutschka, Ingo (PD Dr. med.); Förderung: Terumo Europe N.V.

Analysis of long term results of Fontan circulation

Projektleitung: Ono, Masamichi, Böthig, Dietmar (Dr. med.), Görler, Adelheid (Dr. med.), Westhoff-Bleck, Mechthild (Dr. med.), Breymann, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Böthig, Dietmar (Dr. med.), Päd. Kardiologie/MHH, Westhoff-Bleck, Mechthild (Dr. med.), Kardiologie/MHH

Anfertigung, Verarbeitung und Archivierung kinderherzchirurgischer Operationen in 3D und HD- Qualität

Projektleitung: Breymann, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Firmen Apple, Sony, Kappa und Geister; Förderung: Fa. Apple (F&K, Hannover) Sony, Kappa und Geister

Aortenklappen Rekonstruktion mittels 'Braun Valsalva' Prothese

Projektleitung: Shrestha, Malakh (PD Dr. med.); Förderung: Fa. Braun

A randomized, double blind, parallel, placebo controlled, exploratory study to assess the effect of EA-230 on renal function and on safety and tolerability in patients at increased risk of developing renal failure following major cardiac on-pump surgery

Projektleitung: Simon, Andre (PD Dr. med.), Güler, Faikah (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Güler, Faikah (Prof. Dr. med.), Nephrologie/MHH; Förderung: EBI Antisepsis B.V.

Biostatistics cardiovascular

Projektleitung: Breymann, Thomas (Dr. med.); Förderung: 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

Charakterisierung symptomatischer und asymptomatischer bakterieller Besiedelung von Herzschrittmacher- und ICD-Aggregaten

Projektleitung: Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Abraham, Wolf-Rainer (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Abraham, Wolf-Rainer (Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig sowie Kardiologie MHH; Förderung: Helmholtz Center for Infection Research, Braunschweig

DaPro – Daptomycin in der antibiotischen Prophylaxe sternaler Wundinfektionen

Projektleitung: Strüber, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

EchoCore Lab – Contegra® Long Term Follow-up Observational Study

Projektleitung: Sarikouch, Samir (Dr. med.), Breymann, Thomas (Dr. med.); Förderung: Medtronic

EFfect of Ferric Carboxymaltose on exercIse CApacity and Cardiac function in patients with iron deficiencY and chronic Heart Failure (EFFICACY-HF) - A randomised, controlled, observer-blinded phase III clinical trial to compare the effect of intravenous ferric carboxymaltose to placebo on exercise capacity and cardiac function in patients with chronic heart failure and iron deficiency

Projektleitung: Bara, Christoph (PD Dr. med.); Förderung: Vifor Pharma

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 (PD Dr. med.); Förderung: Novartis Pharma

Einfluss der extrakorporalen Zirkulation in Hinblick auf das perioperative Auftreten neurologischer Komplikationen nach Karotisdesobliteration

Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Bisdas, Theodosios, Bagaev, Erik, Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.); Förderung: Industrie

Einfluss des Erregerspektrums auf den postoperativen Verlauf nach Implantation kryokonservierter humaner Allografts

Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Bisdas, Theodosios, Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Mattner, Frauke (Dr. med.); Kooperationspartner: Mattner, Frauke (Dr. med.), Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene/MHH; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation

Einfluss des Patchmaterials (Vene versus bovines Perikard) in Hinblick auf das perioperative Auftreten neurologischer Komplikationen nach Karotisdesobliteration

Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Bisdas, Theodosios, Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.); Förderung: Industrie

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

Entwicklung und Validierung eines molekularen Monitoring-Testes für mikrobielle Infektionen von Patienten mit extrakorporaler Kreislauf- und Atemversorgung

Projektleitung: Kühn, Christian (Dr. med.), Orszag, Peter (Dipl. Biol.); Kooperationspartner: Firma Molzym; Förderung: Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand des Bundesministeriums für Wirtschaft und Technologie (BMWi)

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 peri- and postoperative cytokine profiles as markers of outcome and allograft survival in lung transplantation

Projektleitung: Strüber, Martin (Prof. Dr. med.), Fegbeutel, Christine (Dr. med.); Förderung: IFB Tx

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 (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.), Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Bisdas, Theodosios, Aper, Thomas (Dr. med.), Rosenthal, Herbert (Dr. med.), Lotz, Joachim (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Rosenthal, Herbert (Dr. med.), Diagn. Radiologie/MHH, Lotz, Joachim (PD Dr. med.), Diagn. Radiologie/MHH; Förderung: William Cook Europe

Forschungsstudie zur Beurteilung der endovaskulären Prothese Zenith TX2 TAA mit Pro-Form und des endovaskulären Stents für Dissektionen Zenith

Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.), Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Bisdas, Theodosios, Aper, Thomas (Dr. med.), Rosenthal, Herbert (Dr. med.), Lotz, Joachim (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: William Cook Europe

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 - BMBF

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.), Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (KFO 123)

INSTEM-Studie: Intramyocardial Application of Stem Cells in Combination with Transmyocardial Laser Revascularisation (TMLR) in CABG Patients. A prospective safety and efficacy multicenter study

Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Sarikouch, Samir (Dr. med.), Martens, Andreas (Dr. med.), Rojas, Sebastian; Kooperationspartner: Kooperationspartner inkl. Studienzentren: Lotz, Joachim (PD Dr. med.), Radiologie/MHH, Klein, H.M. (Prof. Dr. med.), Herzchirurgie Universität Düsseldorf, Karck, Matthias (Prof. Dr. med.), Herzchirurgie Universität Heidelberg, Sievers, H.H. (Prof. Dr. med.), Herzchirurgie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck; Förderung: Fa. Miltenyi Biotec

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.), Görler, Adelheid (Dr. med.), Westhoff-Bleck, Mechthild (Dr. med.), Sawa, Yoshiki (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Breymann, Thomas (Dr. med.); 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 - BMBF

Klinische Studie: Intraoperative Flussmessung bei Aortenklappenersatz mit dem Ersatz der Aorta ascendens

Projektleitung: Shrestha, Malakh (PD Dr. med.); Förderung: Fa. Sorin

Klinische Studie zur Bewertung eines neuen Miniaturkunstherzsystems

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

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.), Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.), Bara, Christoph (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Strüber, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF (IFB) und Deutsche Herzstiftung

Magna Ease Studie (Aortenklappenersatz durch die neue CE-Prothese Magna Ease und Verlaufskontrolle der Patienten über acht Jahre durch Echokardiographie)

Projektleitung: Shrestha, Malakh (PD Dr. med.); Förderung: Edwards Lifescience

Magnetresonanztomographie bei Angeborenen Herzfehlern, Querschnittsprojekt 2

Projektleitung: Kühne, Titus (Prof. Dr. med.), Berlin, Sarikouch, Samir (Dr. med.), Hannover, Gutberlet, Matthias (Prof. Dr. med.) Leipzig, Beerbaum, Philipp (Dr. med.), London; Förderung: Kompetenznetz für Angeborene Herzfehler - BMBF

Medication adherence enhancement in heart transplant recipients: a randomized clinical trial

Projektleitung: Kugler, Christiane (Dr. rer. biol. hum.), Stiefel, Penelope, Bara, Christoph (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: BMBF (IFB) und Astellas

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 - BMBF

Ostene® als resorbierbare Alternative zu Knochenwachs beim Sternalverschluss. Eine randomisierte Vergleichsstudie

Projektleitung: Rojas, Sebastian, Martens, Andreas (Dr. med.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.); Förderung: Fa. Ceremed

Perceval Pivotal Trial (sutureless Aortenklappe)

Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Shrestha, Malakh (PD Dr. med.); Förderung: Sorin GmbH

Perceval S Studie (Sutureless Aortenklappe)

Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Shrestha, Malakh (PD Dr. med.), Bara, Christoph (PD Dr. med.), Höffler, Klaus; Förderung: Sorin GmbH

PERFECT-Studie: Intramyocardial transPlantation of bonE maRrow stem cells For improvEment of post-infarct myoCardial regeneration in addition to cabg surgery: a controlled, prospective, randomized, double blinded multicenter trial

Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med), Sarikouch, Samir (Dr. med.), Martens, Andreas (Dr. med.), Rojas, Sebastian; Kooperationspartner: Kooperationspartner inkl. Studienzentren: Lotz, Joachim (PD Dr. med.), Diagn. Radiologie/MHH, Steinhoff, Gustav (Prof. Dr. med.), Herzchirurgie Rostock, Hetzer, Roland (Prof. Dr. Dr. h.c.), Deutsches Herzzentrum Berlin; Förderung: BMBF, Fa. Miltenyi Biotec

Pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil in de novo lung allograft recipients

Projektleitung: Simon, Andre (PD Dr. med.); Förderung: Roche Pharma 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 Klink Munster; Förderung: Altus Klink Munster

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.), Bara, Christoph (PD Dr. med.); Förderung: CVRx Inc., U.S.A.

Study to Evaluate the Paracor Ventricular Support System Family

Projektleitung: Simon, Andre (PD Dr. med.), Bara, Christoph (PD 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

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) und Roche Pharma

The effect of Acadesine on clinically significant adverse cardiovascular and cerebrovascular events in high-risk subjects undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery using cardiopulmonary bypass

Projektleitung: Shrestha, Malakh (PD Dr. med.); Förderung: Schering-Plough Research Institute

Thoracic Aorta Endovascular Repair Analysis using Valiant in Indications of the Thoracic Aorta TRAVIATA

Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.); Förderung: Medtronic Inc.

Transplant 360 Working Group on Adherence improving Outcome Research

Projektleitung: Dobbels, Fabienne, Kugler, Christiane (Dr. rer. biol. hum.), Lennerling, Annette, Drent, Gerda, DeGeest, Sabina (Prof. Dr.); Förderung: Astellas

Umstellung der Immunsuppression von Cyclosporin A auf Tacrolimus bei kardiovaskulären Risikofaktoren nach Herztransplantation

Projektleitung: Bara, Christoph (PD Dr. med.); Förderung: Astellas

VALIANT CAPTIVIA – Medtronic Vascular Post Market Registry of Thoracic Stents

Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.); Förderung: Medtronic Inc.

Validierung der sternalen Knochenmark-Entnahme zur Separation autologer CD133-positiver Knochenmarkstammzellen für die kardiale Stammzelltherapie

Projektleitung: Martens, Andreas (Dr. med.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Rojas, Sebastian; Kooperationspartner: Steinhoff, Gustav (Prof. Dr. med.), Herzchirurgie Rostock; Förderung: BMBF (Begleitforschung PERFECT-Studie)

Vaskutek Biovalsalva Conduit, (Klinische Studie, Aortenklappenersatz sowie Ao. Asc.ersatz mittels Biovalsalva conduit)

Projektleitung: Shrestha, Malakh (PD Dr. med.); Förderung: Vaskutek GmbH

Vergleich der Ergebnisse nach endovaskulärer Aortenstenttherapie zur Behandlung von akuten traumatischen Transsektionen mit der konventionellen chirurisch-offenen Behandlung ()

Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Bisdas, Theodosios, Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Hildebrand, Frank (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Hildebrand, Frank (PD Dr. med.), Unfallchirurgie/MHH

XOD und SOD Bestimmung der SOD und XOD in verschiedenem Graftmaterial bei Diabikern im Vergleich zu Nichdiabetikern

Projektleitung: Fischer, Stefan (Prof. Dr. med. M.Sc.), Hess, Christian (Dr. rer. physiol.); Förderung: DGTHG Preis

Zenith TX2 Low-Profile TAA Endovascular Graft Clinical Study 08-017

Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.), Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Bisdas, Theodosios, Aper, Thomas (Dr. med.), Rosenthal, Herbert (Dr. med.), Lotz, Joachim (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Rosenthal, Herbert (Dr. med.), Diagn. Radiologie/MHH, Lotz, Joachim (PD Dr. med.), Diagn. Radiologie/MHH; Förderung: William Cook Europe

Originalpublikationen

Akhyari P, Bara C, Kofidis T, Khaladj N, Haverich A, Klima U. Aortic root and ascending aortic replacement. Int Heart J 2009;50(1):47-57

Aper T, Simanowski J. Diagnostic and surgical treatment of the thrombophlebitis in the saphenofemoral junction. Ultraschall Med 2009;30(2):180-184

Athanassiadi K, Bagaev E, Haverich A. Autologous blood pleurodesis for persistent air leak. Thorac Cardiovasc Surg 2009;57(8):476-479

Athanassiadi K, Laenger F, Dickgreber N, Haverich A. Multiple inflammatory myofibroblastic tumors involving lung and mediastinum: a rare clinical entity. Thorac Cardiovasc Surg 2009;57(6):343-346

Bär A, Dorfman SE, Fischer P, Hilfiker-Kleiner D, Cebotari S, Tudorache I, Suprunov M, Haverich A, Hilfiker A. The pro-angiogenic factor CCN1 enhances the re-endothelialization of biological vascularized matrices in vitro. Cardiovasc Res 2010;85(4):806-813

Baraki H, Tudorache I, Braun M, Hoffler K, Gorler A, Lichtenberg A, Bara C, Calistru A, Brandes G, Hewicker-Trautwein M, Hilfiker A, Haverich A, Cebotari S. Orthotopic replacement of the aortic valve with decellularized allograft in a sheep model. Biomaterials 2009;30(31):6240-6246

Baumgarten A, Wilhelmi M, Kalbantner K, Ganter M, Mischke R. Measurement of platelet aggregation in ovine blood using a new impedance aggregometer. Vet Clin Pathol 2009;DOI: 10.1111/j.1939-165X.2009.00198.x

Beerbaum P, Barth P, Kropf S, Sarikouch S, Kelter-Kloepping A, Franke D, Gutberlet M, Kuehne T. Cardiac function by MRI in congenital heart disease: impact of consensus training on interinstitutional variance. J Magn Reson Imaging 2009;30(5):956-966

Beerbaum P, Sarikouch S, Laser KT, Greil G, Burchert W, Körperich H. Coronary anomalies assessed by whole-heart isotropic 3D magnetic resonance imaging for cardiac morphology in congenital heart disease. J Magn Reson Imaging 2009;29(2):320-327

Bisdas T, Pichlmaier MA, Wilhlemi M, Haverich A, Teebken OE. Use of Cryopreserved Arterial Homografts for the Treatment of Stent Infections and Pseudoaneurysms: Regarding „Renal Artery Stent Infection and Pseudoaneurysm Management". Ann Vasc Surg 2010;24(2):300

Bisdas TE, Mattner F, Ott E, Pichlmaier MA, Wilhelmi M, Haverich A, Teebken O. Significance of infection markers and microbiological findings during tissue processing of cryopreserved arterial homografts for the early postoperative course. Vasa 2009;38(4):365-373

Bisdas TE, Teebken OE, Wilhelmi M, Lotz J, Bredt M, Haverich A, Pichlmaier MA. Surgical treatment of a thora-

coabdominal aneurysm in Cogan's syndrome. Ann Thorac Surg 2009;88(5):1668-1670

Bodmann I, Dierich M, Fuehner T, Simon A, Welte T, Gottlieb J. Vibration response imaging (VRI) in lung transplant recipients. Ther Adv Respir Dis 2010;4(1):3-11

Boethig D, Westhoff-Bleck M, Hecker H, Ono M, Goerler A, Sarikouch S, Breymann T. Bovine jugular veins in the pulmonary position in adults- 5 years' experience with 64 implantations. Thorac Cardiovasc Surg 2009;57(4):196-201

Brakensiek K, Fegbeutel C, Malzer M, Strüber M, Kreipe H, Stuhrmann M. Juvenile hemochromatosis due to homozygosity for the G320V mutation in the HJV gene with fatal outcome. Clin Genet 2009;76(5):493-495

Breymann T, Blanz U, Wojtalik MA, Daenen W, Hetzer R, Sarris G, Stellin G, Planche C, Tsang V, Weissmann N, Boethig D. European Contegra multicentre study: 7-year results after 165 valved bovine jugular vein graft implantations. Thorac Cardiovasc Surg 2009;57(5):257-269

Engelmann I, Welte T, Fühner T, Simon AR, Mattner F, Hoy L, Schulz TF, Gottlieb J. Detection of Epstein-Barr virus DNA in peripheral blood is associated with the development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. J Clin Virol 2009;45(1):47-53

Fuehner T, Simon A, Dierich M, Dewall C, Laenger F, Pletz MW, Welte T, Gottlieb J. Indicators for steroid response in biopsy proven acute graft rejection after lung transplantation. Respir Med 2009;103(8):1114-1121

Funke S, Schneider IC, Glaser S, Mühlebach MD, Moritz T, Cattaneo R, Cichutek K, Buchholz CJ. Pseudotyping lentiviral vectors with the wild-type measles virus glycoproteins improves titer and selectivity. Gene Ther 2009;16(5):700-705

Görler H, Strüber M, Ballmann M, Müller C, Gottlieb J, Warnecke G, Gohrbandt B, Haverich A, Simon A. Lung and heart-lung transplantation in children and adolescents: a long-term single-center experience. J Heart Lung Transplant 2009;28(3):243-248

Gottlieb J, Ballmann M, von Mallinckrodt C, Staab D, Smaczny C, Simon A, Welte T, Wagner TO. Lungentransplantation bei Mukoviszidose--ein Positionspapier. Pneumologie 2009;63(8):451-460

Gottlieb J, Fuehner T, Dierich M, Wiesner O, Simon AR, Welte T. Are metallic stents really safe? A long term analysis in lung transplant recipients. Eur Respir J 2009;34(6):1417-1422

Gottlieb J, Schulz TF, Welte T, Fuehner T, Dierich M, Simon AR, Engelmann I. Community-acquired respiratory viral infections in lung transplant recipients: a single season cohort study. Transplantation 2009;87(10):1530-1537

Graf K, Ott E, Vonberg RP, Kuehn C, Haverich A, Chaberny IF. Economic aspects of deep sternal wound infections. Eur J Cardiothorac Surg 2009;DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.10.005

Graf K, Sohr D, Haverich A, Kühn C, Gastmeier P, Chaberny IF. Decrease of deep sternal surgical site infection rates after cardiac surgery by a comprehensive infection control program. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2009;9(2):282-286

Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Haverich A. Cardiac surgery in Germany during 2008. A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surg 2009;57(6):315-323

Gummert JF, Funkat A, Osswald B, Beckmann A, Schiller W, Krian A, Beyersdorf F, Haverich A, Cremer J. EuroSCORE overestimates the risk of cardiac surgery: results from the national registry of the German Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Clin Res Cardiol 2009;98(6):363-369

Haase A, Olmer R, Schwanke K, Wunderlich S, Merkert S, Hess C, Zweigerdt R, Gruh I, Meyer J, Wagner S, Maier LS, Han DW, Glage S, Miller K, Fischer P, Scholer HR, Martin U. Generation of induced pluripotent stem cells from human cord blood. Cell Stem Cell 2009;5(4):434-441

Hagl C, Khaladj N, Peterss S, Martens A, Kutschka I, Goerler H, Shrestha M, Haverich A. Acute treatment of ST-segment-elevation myocardial infarction: is there a role for the cardiac surgeon? Ann Thorac Surg 2009;88(6):1786-1792

Haverich A, Khaladj N. Zur Entwicklung der kardiovaskularen Chirurgie. Chirurg 2009;80(12):1115-1120

Hoashi T, Matsumiya G, Miyagawa S, Ichikawa H, Ueno T, Ono M, Saito A, Shimizu T, Okano T, Kawaguchi N, Matsuura N, Sawa Y. Skeletal myoblast sheet transplantation im-

proves the diastolic function of a pressure-overloaded right heart. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;138(2):460-467

Ismail I, Zhang R, Ringe K, Fischer S, Haverich A. Retrosternal adhesiolysis through an anterior minithoracotomy: a novel approach facilitating complete median redo sternotomy with a patent internal thoracic artery graft. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;137(4):1034-1035

Kallenbach K, Salcher R, Heim A, Karck M, Mignatti P, Haverich A. Inhibition of smooth muscle cell migration and neointima formation in vein grafts by overexpression of matrix metalloproteinase-3. J Vasc Surg 2009;49(3):750-758

Kallenbach K, Sorrentino S, Mertsching H, Kostin S, Pethig K, Haverich Md A, Cebotari S. A Novel Small Animal Model for Accelerated Investigation of Tissue Engineered Aortic Valved Conduits. Tissue Eng Part C Methods 2010;16(1):41-50

Khaladj N, Hagl C, Shrestha M, Peterss S, Winterhalter M, Hoy L, Pichlmaier M, Haverich A. Thorakale Aortenchirurgie unter moderater Hypothermie und kalter Gehirnperfusion. Chirurg 2009;80(11):1059-1065

Khaladj N, Ismail I, Shrestha M, Peterss S, Pichlmaier M, Kallenbach K, Haverich A, Hagl C. Aortic root surgery in combination with hypothermic circulatory arrest: preserve or replace the aortic valve in the context of postoperative neurological outcome? A case match comparison. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2009;9(2):246-250

Khaladj N, Leyh R, Shrestha M, Peterss S, Haverich A, Hagl C. Aortic root surgery in septuagenarians: impact of different surgical techniques. J Cardiothorac Surg 2009;4:17

Khaladj N, Peters S, Shresta M, Winterthaler M, Hoy L, Pichlmaier M, Haverich A, Hagl C. Ergebnisse und Lebensqualität nach operativer Versorgung der akuten Aortendissektion Typ Stanford A. Z Gefässmed 2009;6(2):9-13

Khaladj N, Peterss S, Höffler K, Shrestha M, Hoy L, Haverich A, Hagl C. Experimentelle Untersuchungen zur selektiven, antegraden zerebralen Perfusion bei unterschiedlichen Temperaturen in vivo und in vitro. Kardiotechnik 2009;18(3):64-68

Knobloch K, Beil C, Wilhelmi M, Jagodzinski M, Gerich T. A catastrophic car crash: right main bronchial rupture with concomitant thrombosis of the right carotid artery, vertebral artery dissection, and dislocated cervical spine fracture. J Trauma 2009;66(2):587

Knobloch K, Dehn I, Khaladj N, Hagl C, Vogt PM, Haverich A. HEMS vs. EMS transfer for acute aortic dissection type A. Air Med J 2009;28(3):146-153

Kofidis T, Emmert MY, Paeschke HG, Emmert LS, Zhang R, Haverich A. Long-term follow-up after minimal invasive direct coronary artery bypass grafting procedure: a multifactorial retrospective analysis at 1000 patient-years. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2009;9(6):990-994

Kriegeskotte C, Cantz T, Haberland J, Zibert A, Haier J, Köhler G, Schöler HR, Schmidt HH, Arlinghaus HF. Laser secondary neutral mass spectrometry for copper detection in micro-scale biopsies. J Mass Spectrom 2009;44(10):1417-1422

Kruse B, Thissen S, Warnecke G, Avsar M, Gottlieb J, Hohlfeld JM, Karstens JH, Kaever V, Länger F, Pabst B, Ungefroren H, Haverich A, Strüber M. Correlation of donor leukocyte chimerism with pulmonary allograft survival after immunosuppressive drug withdrawal in a porcine model. Transplantation 2009;87(10):1468-1477

Kuehn C, Graf K, Heuer W, Hilfiker A, Chaberny IF, Stiesch M, Haverich A. Economic implications of infections of implantable cardiac devices in a single institution. Eur J Cardiothorac Surg 2009;DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.10.018

Kugler C, Fuehner T, Dierich M, DeWall C, Haverich A, Simon A, Welte T, Gottlieb J. Effect of adherence to home spirometry on bronchiolitis obliterans and graft survival after lung transplantation. Transplantation 2009;88(1):129-134

Kugler C, Gottlieb J, Dierich M, Haverich A, Strueber M, Welte T, Simon A. Significance of patient self-monitoring for long-term outcomes after lung transplantation. Clin Transplant 2009;DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01197.x

Kugler C. Impact of Adherence on Long-Term Survival after Transplantation. Thorac Cardiovasc Surg 2009;57: S164-S165

Kutschka I, Skorpil J, El Essawi A, Hajek T, Harringer W. Beneficial effects of modern perfusion concepts in aortic valve and aortic root surgery. Perfusion 2009;24(1):37-44

Laser KT, Bunge M, Hauffe P, Argueta JR, Kelter-Klöpping A, Barth P, Sarikouch S, Burchert W, Kececioglu D, Körperich H. Left ventricular volumetry in healthy children and adolescents: comparison of two different real-time three-dimensional matrix transducers with cardiovascular magnetic resonance. Eur J Echocardiogr 2010;11(2):138-148

Loya K, Eggenschwiler R, Ko K, Sgodda M, Andre F, Bleidissel M, Scholer HR, Cantz T. Hepatic differentiation of pluripotent stem cells. Biol Chem 2009;390(10):1047-1055

Malehsa D, Meyer AL, Bara C, Strüber M. Acquired von Willebrand syndrome after exchange of the HeartMate XVE to the HeartMate II ventricular assist device. Eur J Cardiothorac Surg 2009;35(6):1091-1093

Martens A, Haverich A. Drug-eluting Stents: Implikationen fur die moderne Koronarrevaskularisation. Chirurg 2009;80(6):508, 510-4

Meyer AL, Malehsa D, Kuehn C, Bara C, Gras C, Hafer C, Haverich A, Strüber M. HeartMate II implantation in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II. Ann Thorac Surg 2009;88(2):674-675

Meyer AL, Strueber M, Tomaszek S, Goerler A, Simon AR, Haverich A, Fischer S. Temporary cardiac support with a mini-circuit system consisting of a centrifugal pump and a membrane ventilator. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2009;9(5):780-783

Meyns B, Klotz S, Simon A, Droogne W, Rega F, Griffith B, Dowling R, Zucker MJ, Burkhoff D. Proof of concept: hemodynamic response to long-term partial ventricular support with the synergy pocket micro-pump. J Am Coll Cardiol 2009;54(1):79-86

Mueller C, Hansen G, Ballmann M, Schwerk N, Simon AR, Goerler H, Strueber M. Size reduction of donor organs in pediatric lung transplantation. Pediatr Transplant 2009;DOI: 10.1111/j.1399-3046.2009.01242.x

Ono M, Goerler H, Boethig D, Bertram H, Westhoff-Bleck M, Haverich A, Breymann T. Improved results after repair of complete atrioventricular septal defect. J Card Surg 2009;24(6):732-737

Ono M, Goerler H, Boethig D, Breymann T. Surgical removal of Kirschner wire from the right ventricle, migrated from the femur. Eur J Cardiothorac Surg 2010;37(2):486

Ono M, Goerler H, Boethig D, Breymann T. Surgical repair of anomalous origin of the left coronary artery arising from the left pulmonary artery. Ann Thorac Surg 2009;88(1):275-276

Ono M, Goerler H, Boethig D, Westhoff-Bleck M, Breymann T. Combined aortic root and right ventricular outflow tract replacement with mechanical conduits in adult patients after repeated surgery for congenital heart disease. Thorac Cardiovasc Surg 2009;57(7):395-398

Ono M, Goerler H, Boethig D, Westhoff-Bleck M, Breymann T. Current surgical management of ascending aortic aneurysm in children and young adults. Ann Thorac Surg 2009;88(5):1527-1533

Ono M, Goerler H, Breymann T. Aneurysm of the aortic root in the setting of Wiskott-Aldrich syndrome. Cardiol Young 2009;19(2):212-215

Optenhöfel J, Tiedge S, Breymann T, Sümpelmann R, Osthaus WA. Bikarbonatgepufferte Hämofiltration (BB-HF) zur Herstellung einer physiologischen Priminglösung für die pädiatrische Herzchirurgie. Kardiotechnik 2009;18(3):69-72

Osthaus W, Görler H, Sievers J, Rahe-Meyer N, Optenhöfel J, Breymann T, Theilmeier G, Suempelmann R. Bicarbonate-buffered ultrafiltration during pediatric cardiac surgery prevents electrolyte and acid-base balance disturbances. Perfusion 2009;24(1):19-25

Osthaus WA, Boethig D, Winterhalter M, Huber D, Goerler H, Sasse M, Sumpelmann R. First experiences with intraoperative Levosimendan in pediatric cardiac surgery. Eur J Pediatr 2009;168(6):735-740

Oswald H, Husemann B, Gardiwal A, Lissel C, Pichlmaier MA, Luesebrink U, Koenig T, Klein G. Morphology Of Current Of Injury Does Not Predict Long Term Active Fixation ICD Lead Performance. Indian Pacing Electrophysiol J 2009;9(2):81-90

Oswald H, Klein G, Strüber M, Gardiwal A. Implantable defibrillator with left ventricular assist device compatibility. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2009;8(5):579-580

Pichlmaier AM. Revisionseingriffe in der Herzschrittmachertherapie (1). Chir Praxis 2009;70(4):625-637

Pichlmaier M. Revisionsoperationen in der Schrittmachertherapie (2). Chir Praxis 2009/2010;71(1):53-74

Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, Tanaka KA. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. Br J Anaesth 2009;102(6):785-792

Rahe-Meyer N, Solomon C, Tokuno ML, Winterhalter M, Shrestha M, Hahn A, Tanaka K. Comparative Assessment of Coagulation Changes Induced by Two Different Types of Heart-Lung Machine. Artif Organs 2009;DOI: 10.1111/j.1525-1594.2009.00792.x

Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, Tanaka K, Haverich A, Pichlmaier M. Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;138(3):694-702

Rust W, Balakrishnan T, Zweigerdt R. Cardiomyocyte enrichment from human embryonic stem cell cultures by selection of ALCAM surface expression. Regen Med 2009;4(2):225-237

Sarikouch S, Kuehne T, Peters B, Gutberlet M, Leismann B, Kelter-Kloepping A, Koerperich H, Beerbaum P. Gender Specific Pediatric Percentiles for Ventricular Size and Mass As Reference Values for Cardiac Magnetic Resonance Imaging. Circ Cardiovasc Imaging 2010;3(1):65-76

Sarikouch S, Schaeffler R, Körperich H, Dongas A, Haas NA, Beerbaum P. Cardiovascular magnetic resonance imaging for intensive care infants: safe and effective? Pediatr Cardiol 2009;30(2):146-152

Schilling T, Jäger C, Haverich A. Perspektiven zur Optimierung der Qualität in der Herzchirurgie. Dtsch Med Wochenschr 2009;134(Suppl 6):S230-1

Schoof S, Norozi K, Breymann T, Wessel A, Bertram H. Cough: a potentially life-threatening condition after interventional closure of atrial septal defect. Circ Cardiovasc Imaging 2009;2(5):e30-1

Seewald MJ, Ellinghaus P, Kassner A, Stork I, Barg M, Niebrugge S, Golz S, Summer H, Zweigerdt R, Schrader EM, Feicht S, Jaquet K, Reis S, Korfer R, Milting H. Genomic profiling of developing cardiomyocytes from recombinant murine embryonic stem cells reveals regulation of transcription factor clusters. Physiol Genomics 2009;38(1):7-15

Shrestha M, Baraki H, Khaladj N, Koigeldiyev N, Haverich A, Hagl C. Do Patients Profit from Third Time CABG? Open J Cardiovasc Surg 2009;2009(2):1-5

Shrestha M, Baraki H, Khaladj N, Koigeldiyev N, Haverich A, Hagl C. Do Patients Profit from repeat CABG? Open J Cardiovasc Surg 2009;2009(1):1-5

Shrestha M, Folliguet T, Meuris B, Dibie A, Bara C, Herregods MC, Khaladj N, Hagl C, Flameng W, Laborde F, Haverich A. Sutureless Perceval S aortic valve replacement: a multicenter, prospective pilot trial. J Heart Valve Dis 2009;18(6):698-702

Shrestha M, Khaladj N, Hagl C, Haverich A. Valve-sparing aortic root stabilization in acute type a aortic dissection. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2009;17(1):22-24

Skawran B, Dierich M, Steinemann D, Hohlfeld J, Haverich A, Schlegelberger B, Welte T, von Neuhoff N. Bronchial epithelial cells as a new source for differential transcriptome analysis after lung transplantation. Eur J Cardiothorac Surg 2009;36(4):715-721

Strüber M, Winterhalter M. Fast track in cardiac surgery. Chirurg 2009;80(8):724-729

Strueber M, Hoeper MM, Fischer S, Cypel M, Warnecke G, Gottlieb J, Pierre A, Welte T, Haverich A, Simon AR, Keshavjee S. Bridge to thoracic organ transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension using a pumpless lung assist device. Am J Transplant 2009;9(4):853-857

Teebken OE, Puschmann C, Rohde B, Burgwitz K, Winkler M, Pichlmaier AM, Weidemann J, Haverich A. Human iliac vein replacement with a tissue-engineered graft. Vasa 2009;38(1):60-65

Tudorache I, Kostin S, Meyer T, Teebken O, Bara C, Hilfiker A, Haverich A, Cebotari S. Viable vascularized autologous patch for transmural myocardial reconstruction. Eur J Cardiothorac Surg 2009;36(2):306-11; discussion 311

Volguina IV, Miller DC, LeMaire SA, Palmero LC, Wang XL, Connolly HM, Sundt T M 3rd, Bavaria JE, Dietz HC, Milewicz DM, Coselli JS, Aortic Valve Operative Outcomes in Marfan Patients study group. Valve-sparing and valve-replacing techniques for aortic root replacement in patients

with Marfan syndrome: Analysis of early outcome. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;137(5):1124-1132

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

Wenzel GI, Balster S, Zhang K, Lim HH, Reich U, Massow O, Lubatschowski H, Ertmer W, Lenarz T, Reuter G. Green laser light activates the inner ear. J Biomed Opt 2009;14(4):044007

Wiegmann B, Zardo P, Dickgreber N, Länger F, Fegbeutel C, Haverich A, Fischer S. Biological materials in chest wall reconstruction: initial experience with the Peri-Guard Repair Patch((R)). Eur J Cardiothorac Surg 2010;37(3):602-605

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 Des Devel Ther 2009;2:1-7

Xaymardan M, Cimini M, Fazel S, Weisel RD, Lu WY, Martin U, Harvey RP, Li RK. c-Kit function is necessary for in vitro myogenic differentiation of bone marrow hematopoietic cells. Stem Cells 2009;27(8):1911-1920

Xu XQ, Soo SY, Sun W, Zweigerdt R. Global expression profile of highly enriched cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells. Stem Cells 2009;27(9):2163-2174

Zhang R, Zardo P, Haverich A, Ismail I. Elongation of right internal thoracic artery with radial artery for redo total arterial revascularization in patients with open left internal thoracic artery to left anterial descending artery graft. Eur J Cardiothorac Surg 2009;36(1):206-207

Übersichtsarbeiten

Aper T, Haverich A, Teebken O. New developments in tissue engineering of vascular prosthetic grafts. Vasa 2009;38(2):99-122

Dierich M, Fuehner T, Welte T, Simon A, Gottlieb J. Lungentransplantation. Indikationen, Langzeitergebnisse und die besondere Bedeutung der Nachsorge. Internist (Berl) 2009;50(5):561-571

Gruh I, Martin U. Transdifferentiation of stem cells: a critical view. Adv Biochem Eng Biotechnol 2009;114:73-106

Kugler C, Geyer S, Gottlieb J, Simon A, Haverich A, Dracup K. Symptom experience after solid organ transplantation. J Psychosom Res 2009;66(2):101-110

Meyer AL, Strüber M. Chronische Therapie durch linksventrikulare Unterstützungssysteme bei terminaler Herzinsuffizienz. Indikation, Ergebnisse, Risiken. Herz 2009;34(2):148-153

Strüber M, Meyer AL, Malehsa D, Kugler C, Simon AR, Haverich A. The current status of heart transplantation and the development of „artificial heart systems". Dtsch Ärztebl Int 2009;106(28-29):471-477

Tomaszek S, Wigle DA, Keshavjee S, Fischer S. Thymomas: review of current clinical practice. Ann Thorac Surg 2009;87(6):1973-1980

Zweigerdt R. Large scale production of stem cells and their derivatives. Adv Biochem Eng Biotechnol 2009;114:201-235

Abstracts

2009 wurden 102 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Bara, Christoph Leon (PD Dr. med.): Pharmakologische Optimierung der Langzeitergebnisse nach orthotoper Herztransplantation

Khaladj, Nawid (PD Dr. med.): Strategien zur Neuroprotektion in der Aortenchirurgie

Shresta, Malakh Lal (PD Dr. med.): New Techniques and Quality Control in Adult Cardiac Surgery

Teebken, Omke E. (Prof. Dr. med.): Ernennung zum außerplanmäßigen Professor

Promotionen

Bär, Antonia Katharina (Dr. rer. biol. hum.): Etablierung eines Kultivierungssystems für die Generierung von artifiziellem myokardialem Gewebe auf Basis der BioVaM

Burian, Rosemarie (Dr. med.): Untersuchung einer potentiellen PERV-Transmission in einem humanisierten Schwein-auf-Javaneraffen Nierentransplantationsmodell

Heine, Jörg (Dr. med.): Tissue engineering kleinkalibriger Gefäße: biomechanische Belastbarkeit, funktionelle Eigenschaften und morphologische Besonderheiten; eine vergleichende experimentelle Untersuchung zur Frage der Eignung xenogener, bioartifiziell autologisierter Gefäßtransplantate

Laaff, Georg (Dr. med.): Immunologische Untersuchungen zur Depletion xenoreaktiver Antikörper im Schwein-Pavian-Xenotransplantationsmodell

Meck, Sara (Dr. med.): Aortenchirurgie im moderaten hypothermen Kreislaufstillstand: eine Risikofaktorenanalyse für Morbidität und Mortalität

Noske, Dania Christine (Dr. med.): Das ex vivo Shunt-Modell: Evaluation der intrinsischen Thrombogenizität vaskulärer Prothesen unter Einsatz einer neuartigen Methodik

Oezkur, Mehmet (Dr. med.): Beeinflussung der hyperakuten Abstoßung der Lunge durch Einsatz eines Polymers

Tudorache, Igor (Dr. med.): Präklinische Testung gezüchteter Herzklappen, reendothelialisiert unter simulierten physiologischen Bedingungen

Velivassis, Monika (Dr. med.): Vergleichende morphologische Analyse von bovinem und porcinem Perikard nach Dezellularisierung mit Natrium-Desoxycholat und Trypin

Stipendien

Bobylev, Dmitry (Dr.): European Association for Cardiothoracic Surgery, 01/2009 bis 03/2009

Dahlmann, Julia (M.Sc.): PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2008 bis 03/2010

Derks, Mareike (Dipl. Biol.): PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2007 bis 03/2009

Eda, Tadahito (Dr.): Universität Nagoya, 01/2009

Goecke, Tobias (Medizinstudent): StrucMed Programm, 08/2009 bis 04/2010

Hata, Hiroki (Dr. med.): Japanese Heart Foundation, ab 9/2007 fortdauernd

Ide, Haruki (Dr.): Japanese Society for Promotion of Science, 01/2009 bis 03/2009

Ius, Fabio (Dr. med.): Fellowship der Universität Udine, Italien, 02/2009 bis 08/2009

Jara-Avaca, Monica (Dipl. Biol.): PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2008 bis 03/2010

Kim, Do Hyung (Dr.):Universität Yonsei, South Korea-08/2008 bis 07/2009

Koigeldeyev, Nurbul: Republik Kasachstan und der Oilcompany Cor, 11/2006 bis 11/2009

Marouf, Tarek:Arabische Republik Syrien, 11/2008 bis 11/2010

Merkert, Sylvia (M.Sc.): PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2008 bis 03/2010

Müller, Susann (Dipl. Biochem.): MD/PhD-Programm Mol Med, 10/2007 bis 03/2009

Roa Lara, Angelica (M.Sc.):PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2007 bis 05/2009

Rustum, Saad: Republik Syrien, 01/2008 bis 12/2009

Schmeckebier, Sabrina (Dipl. Biol.): PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2007 bis 03/2009

Sturm, Theresa (Medizinstudentin): StrucMed Programm, 08/2009 bis 04/2010

Tomaszek, Sandra (Dr. med.): Research Fellowship in Tumor Biology, Rochester Minnesota Mayo Clinik, USA, 01/2008 bis 01/2010

Wissenschaftspreise

Teebken, Omke (Prof. Dr. med.): Preis für die beste klinische Falldemonstration auf der 183. Tagung Nordwestdeutscher Chirurgen, 4.-6.6.2009, Celle „Supraaortales Debranching, externes Wrapping der Aorta ascendens und aortale Stentimplantation zur Behandlung eines komplexen Aortenbogenaneurysmas bei einem 79jährigen Patienten." Vereinigung Nordwestdeutscher Chirurgen

Wiegmann, Bettina: ASAIO Y.NOASAIO Y. NOSÈ INTERNATIONAL FELLOWSHIP, "Endothelialization of a Poly-Methyl-Pentene Gas-Exchange Membrane", Y. NOSÉ FELLOWSHIP FUND ASAIO 2009

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Aper, Thomas (Dr. med.): Mitgliedschaften in: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie, Deutsche Gesellschaft für Viszeralchirurgie

Bara, Christoph (PD Dr. med.): Reviewer: American Journal of Cardiology, International Journal of Cardiology, Artificial Organs, Expert Opinion on Pharmacotherapy, American Journal of Transplantation

Bisdas, Thedosios: Reviewer: European Journal of Vascular and Endovascular Surgery; Annals of Thoracic Surgery Mitgliedschaften in: International Society of Vascular Surgery, 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: European Journal for Thoracic and Cardiovascular Surgery, The Thoracic and Cardiovascular Surgeon

Breymann, Thomas (Dr. med.): Reviewer: European Journal for Thoracic and Cardiovascular Surgery, The Thoracic and Cardiovascular Surgeon

Fischer, Stefan (Prof. Dr. med. M.Sc.): Reviewer: The Journal of Heart and Lung Transplantation, American Society for Artificial Internal Organs Journal, European Journal of Cardiothoracic Surgery

Görler, Adelheid (Dr. med.): Reviewer: European Journal for Thoracic and Cardiovascular Surgery, Transplant International, The Lancet

Gohrbandt, Bernhard (Dr. med.): Reviewer: The Journal of Heart and Lung Transplantation

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

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; Vize-Präsident der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie; Vize-Präsident der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie; Sprecher der Exzellenzinitiative REBIRTH; Sprecher des SFB Transregio 37; Sprecher CrossBIT; DFG Gutachter für zwei SFBs; Gutachter für BONFOR; Gutachter für die Universität Wien; Consultant für Wellcome Trust Strategic Translation Award; 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, The Thoracic and Cardiovascular Surgeon, Circulation, Journal of Endovascular Therapy, Der Chirurg, Transplant International, Transplantation

Hilfiker, Andres (Dr. phil.): Reviewer: Thoracic and Cardiovascular Surgeon, Nature Biotechnology, Journal of Cellular and Molecular Medicine

Khaladj, Nawid (PD Dr. med.): Reviewer: 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, 1st year 2nd term), Chair 2nd European Transplant Nurses Symposium, Berlin, Germany

Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachtertätigkeit: DFG, Schweizerischer Nationalfond, Medical Research Council, Herzstiftung, GIF, Association Francaise contre les Myopathies, FWF Österreich; Journal of General Virology, Biotechniques, Human Immunology, Thoracic and Cardiovascular Surgery, Journal of Endocrinology, Nature Biotechnology, Developmental Dynamics, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Langenbecks Archives Surgery, Thoracic and Cardiovascular Surgeon, Naturwissenschaften, Circulation, Stem Cells, Cell Research, BMC Developmental Biology, Cloning and Stem Cells, Molecular Reproduction and Development, Journal of Cellular and Molecular Medicine, Differentiation, Stem

Cells and Development; Mitglied des Editorial Boards des „World Journal of Stem Cells", Ehrenmitglied der Italienischen Gesellschaft für Stammzellforschung, Mitgliedschaft: Deutsche Gesellschaft für Stammzellforschung, Deutsche Transplantationsgesellschaft, Transplantation Society, International Stem Cell Society, Mitglied des Kollegiums der Europäischen Akademie zur Erforschung von Folgen wissenschaftlich-technischer Entwicklungen Bad Neuenahr-Ahrweiler; Mitglied des Beirats der Deutschen Gesellschaft für Stammzellforschung (GSZ)

Ono, Masamichi: Reviewer: European Journal for Thoracic and Cardiovascular Surgery

Sarikouch, Samir (Dr. med.): Reviewer: Journal of Magnetic Resonance Imaging, Saudi Medical Journal, Wiener Klinische Wochenschrift; Mitglied im Lenkungsausschuss des Kompetenznetzes für Angeborene Herzfehler gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung, Sprecher des Ausschusses für Magnetresonanztomographie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie

Strüber, Martin (Prof. Dr. med.): Gutachter: DFG; Sachverständiger: Fachgruppe Thorakale Transplantation der BQS; 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, American Journal of Transplantation

Teebken, Omke (Prof. Dr. med.): Vorsitzender der Expertengruppe Herzklappen und Gefäße, Deutsche Gesellschaft für Gewebespende; Gutachter für: Gremien der Medizinischen Hochschule Hannover, z.B. für den Senat, die Sektion im Rahmen von Promotionen und Habilitationen; Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Medizinische Fakultäten deutscher Universitäten (Habilitationen u. a.), Deutschen Akademischer Austauschdienst (DAAD), Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO), Deutsche Gesellschaft für Gewebespende (DGFG), European Society for Vascular Surgery (ESVS), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), National Medical Research Council (NMRC) Singapore, Medical Research Council Great Britain; Reviewer: Transplantation, European Journal of Cardiothoracic Surgery, European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery, The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, International Journal of Artificial Organs, VASA; Editorial Board: European Journal of Vascular and Endovascular Surgery; European Journal of Vascular Medicine, VASA, International Journal of Vascular Medicine; 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, Deutsche Gesellschaft für Gefässchirurgie und Gefässmedizin, Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin

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, Annals of Thoracic Surgery, Journal of Vascular Research, Future Medicine, European Journal Vascular and Endovascular Surgery, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine; Leiter des Kompetenzzentrums für kardiovaskuläre Implantate Medimplant

Zhang, Ruoyu (Dr. med.): Reviewer: Annals of Thoracic Surgery

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 immunologische Aspekte des Neugeborenen und wachsenden Kindes.

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. 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.
3. Entwicklung von Fast-Track-Konzepten für Kinder und deren systematischen Prüfung.
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. Die primäre Immunantwort bei infektiösen und entzündlichen Prozessen hängt unter anderem von der Antigenpräsentation an Lymphozyten durch dendritische Zellen (DCs) ab. 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.
6. Der kinderonkologische 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.

Neben diesen Forschungsschwerpunkten erfolgen klinische Studien dem Ziel, kinderchirurgische Operationsmethoden und deren Behandlungsergebnisse zu optimieren.

Forschungsprojekte

CO2 Exposition erzielt eine morphologische und funktionelle Modulation von Mesothelzellen und erleichtert die transepitheliale Migration von Neuroblastomzellen

Minimal invasive Operationsverfahren werden heute in der onkologischen Kinderchirurgie sicher und effektiv zur Biopsie und Resektion unterschiedlichster Tumorarten eingesetzt. Im Vergleich zur konventionellen Resektion bietet

die minimal invasive Chirurgie Vorteile hinsichtlich eines geringeren Traumas, einer rascheren Wiederherstellung und besserer kosmetischer Ergebnisse. Klinisch relevant ist zudem ein früherer Einsatz der adjuvanten Chemo- oder Immuntherapie nach einem chirurgischen Eingriff.

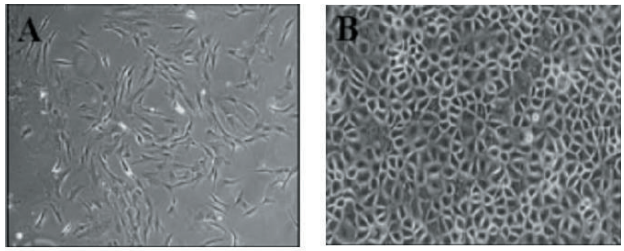


Abb. 1: Mesothelzellkukturen A lavagierte, adhärente Pertonealzellen nach 24stündiger Kultivierung. B homogener, konfluenter Meothelzell Layer nach der 6ten Passage. Lichtmikroskopische Aufnahme bei 40facher Vergrößerung

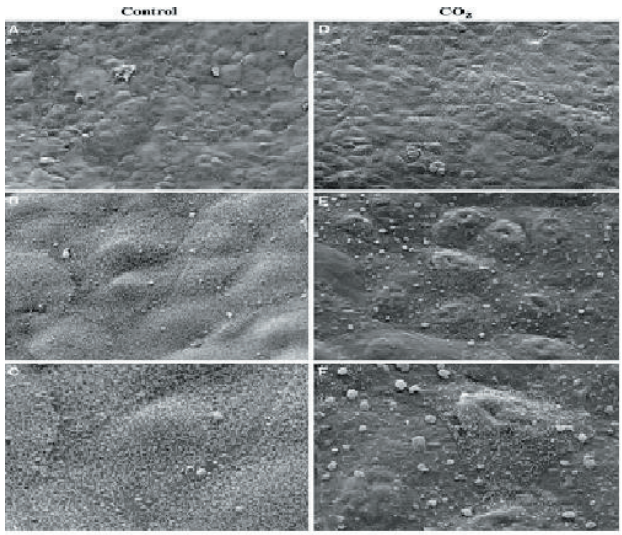


Abb. 2: SEM Aufnahmen von Mesothelzell Kulturen. A-C Zellkulturen kultiviert unter Normalbedingungen (Kontrolle). D-F Mesothelzell Kulturen nach 4stündiger 100%iger CO2 Applikation. Der geschlossene Zellverband ist noch vorhanden, die individuellen Zellen weisen eine veränderte Struktur der Zellmembran auf. Das Fehlen des sonst dichten Microvillibesatz und die kraterförmige Aufwölbung, sowie sphärische Abschnürungen sind charakteristische Mermale der CO2-Exposition. Vergrößerung: A,D x300; B,E x1.200; C,F x2.500

In diesem Zusammenhang sind die pathophysiologischen Effekte des Pneumoperitoneums unter Verwendung von CO2 bei Kindern unzureichend untersucht. In Untersuchungen an Neuroblastom-Zelllinien konnten wir zeigen, dass eine CO2-Exposition zu einer reduzierten Apoptose und gleichzeitig einer verstärkten Expression der Protoonkogene c-myc und HMGB-1 führte. Dieses Ergebnis lässt auf eine mögliche negative Beeinflussung und höhere Malignität der Tumorzellen durch die CO2-Insufflation schließen. Außerdem konnten wir zeigen, dass nach peritonealer Applikation von Neuroblastom Zellen (Neuro 2a) ein CO2-Pneumoperitoneum in einem Mausmodel zu vermehrtem Auftreten von Lebermetastasen führt.

Basierend auf der Hypothese, dass eine CO2-Exposition nicht nur die Tumorzellfunktion moduliert, sondern auch Auswirkungen auf die Barriere Funktion des Peritoneums hat, klärten wir, inwiefern CO2 die Funktion von Mesothelzellen modifiziert und eine Veränderung der Barriere des Peritoneums eine systemischen Tumormetastasierung mitverursachen kann. Wir wählten ein in vitro Modell, um Beeinflussungen durch Insufflationsdruck, –fluss, -gasfeuchtigkeit und Temperatur, sowie Beeinflussungen durch andere Zellpopulationen und deren Mediatoren auszuschließen.

Zur Isolierung der Mesothelzellen wurde eine schonende Lavagemethode der murinen Bauchhöhle etabliert. Die Kultivierung erfolgte vorzugsweise über 6 Passagen bis sich ein homogener mesothelialer Zell Monolayer ohne Kontamination durch Fibroblasten oder Makrophagen ausgebildet hatte. Nach immunhistochemischer Kontrolle der Homogenität der Zellpopulation, unter Verwendung spezifischer Antikörper zur Charakterisierung von murinen Fibroblasten, Makrophagen und Mesothelzellen, wurden die Mesothelzell-Kulturen bei konfluentem Wachstum für die CO2-Expositionsversuche verwendet.

Bei elektronenmikroskopischer Betrachtung (SEM) stellte sich der Mesothelzelllayer als geschlossener Zellverband von flachen, rautenförmigen Zellen dar. Die Zellgrenzen im geschlossenen Zellverband waren durch schwach angedeutete Furchen gekennzeichnet. Alle Zellen zeichneten sich durch einen dichten Mikrovillibesatz aus. Nach einer 4stündigen 100%igen CO2-Exposition trat keine Veränderung im Zellverband auf. Der konfluente, lückenlose Monolayer hatte noch Bestand, doch wurden im SEM starke Alterationen der apikalen Oberflächen bei den einzelnen Zellen sichtbar, die durch eine unreguläre, vulkanartige Aufwölbung charakterisiert waren. Hinzu kam, dass bei den Zellen auf der Oberflächen der Microvillibesatz gänzlich fehlte oder die Microvilli in ihrer Anzahl und sphärische Partikel (Abschnürungen) auf der Membranoberfläche erscheinen.

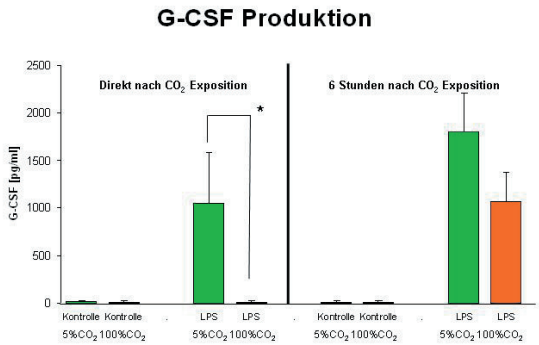


Abb. 3: Detektion der G-CSF Produktion. Mesothelzell Kulturen wurden unstimuliert (Kontrolle) und mit LPS Stimulation für 4 Stunden in 5% CO2 bzw. 100% CO2 Milieu kultiviert. Die G-CSF Prodution wurde direkt und nach weitern 6 Stunden Kultievierung unter Normalbedingung gemessen. Einen signifikanen Einfluss der 100% CO2-Expossition war direkt nach der Inkubation zu detektieren ($p < 0,05$)

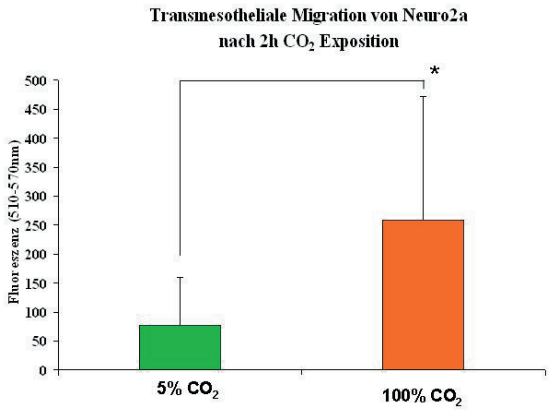


Abb. 4: Einfluss von 100% CO2 auf die transmesotheliale Neuro 2a Zell Migration. Konfluente Mesothelzell Layer wurde in Transwellkammern für 2 Stunden in einen 5% CO2 bzw. 100% CO2 Milieu kultiviert. Anschließend wurden Fluoreszein markierten Neuro 2a Zellen hinzugegeben und die Migration nach weiteren 2 Stunden an Hand der Fluoreszens detektier. Die Migration war bei der 100% CO2 Gruppe signfikant erhöht ($p > 0,05$)

Die mitochondriale Aktivität der Mesothelzellen, die als Maß für den Zellmetabolismus gilt, wies eine diskrete, nicht signifikante Reduktion nach 100%iger CO2-Exposition auf, welche 6 Stunden nach Exposition nahezu normalisiert war. Eine signifikante Beeinträchtigung ($p < 0,05$) durch die 4stündige CO2-Exposition zeigte sich bei der Zytokin-, Chemokin- und Wachstumsfaktorproduktion nach LPS Stimulation. Wie am Beispiel der G-CSF Produktion gezeigt, wurde diese während der CO2-Exposition komplett inhibiert. Nach Beendigung der CO2-Applikation waren die Zellen in der Lage ihr normales Funktionsspektrum zurück zu erlangen, so dass sich nach 6 Stunden die Mediatorproduktionen in den Testgruppen anglichen. Einen ebenso starken Einfluss hatte CO2 auf die transepitheliale Migration. Obwohl im SEM ein geschlossener Zellverband sichtbar war, kam es unter CO2-Exposition zu einer 3fach höheren Migration von Neuroblastomzellen (Neuro 2a) durch den Mesothelzell Layer im Vergleich zu Normalbedingungen ($p < 0,05$).

Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen kann geschlossen werden, dass ein CO2 Pneumoperitoneum die Barrierefunktion des Mesothels schwächt. Dieses findet auf der immunologischen Ebene statt, indem die Mediatorproduktion durch das Mesothel temporär unterbunden wird. Zudem kommt es zum Ab-/Umbau des mesothelialen Zytoskeletts, was

durch die Resorption des Microvillibesatzes dokumentiert wird. Es kann spekuliert werden, dass die Alterationen des Zytoskeletts die Integrität der interzelllären Verbindungen ebenfalls beeinflusst, so dass hierdurch die transepitheliale Migration von Tumorzellen erleichtert wird. Obwohl die in vitro gewonnenen Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf die in vivo Situation übertragbar sind, zeigen sie, dass Mesothelzellen, die als zweitgrößte residente Zellpopulation eine relevante regulatorische Funktion im Peritoneum aufweisen, durch die Anwendung von CO2 in ihrer Funktion alteriert werden. Dies hat potentiell Auswirkungen auf Konzepte der minimal invasiven Tumorchirurgie bei Kindern.

Projektleitung: Vieten, Gertrud (Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Groos, Stephanie (Dr. rer.nat.)

Weitere Forschungsprojekte

Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery (NOTES): Untersuchungen zur Durchführbarkeit im Tiermodell (Piglets) und deren Anwendungsmöglichkeit im Kindesalter

Projektleitung: Metzelder, Martin (PD Dr. med.), Kuebler, Joachim (Dr.med.), Gosemann, Jan(Dr. med.), Ure, Benno (Prof.)

Modulation der Entzündungsreaktion im Bereich der Dünndarmschleimhaut der Maus durch Veränderungen der Aktivität von IRAK-1 und deren Relevanz

Projektleitung: Kuebler, Joachim (Dr. med.), Chassin C, Gosemann, Jan (Dr. med.), Ure, Benno, (Prof.), Hornef, Mathias (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 (Dr. med.), Ure, Benno (Prof.); Kooperationspartner: Hilfiker, Andres (Dr. med.), LEBAO, Haverich, Axel (Prof.), HTTG-Chirurgie

Fast-track-Konzepte in der Kinderchirurgie / Studie III

Projektleitung: Reismann, Marc (Dr. med.), Dingemann, Jens (Dr. med.)

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

Originalpublikationen

Bagci S, Muller A, Heydweiller A, Bachour H, Petersen C, Heep A, Bartmann P, Franz A. Temporary banding of a lower tracheoesophageal fistula in an infant with left congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia. Eur J Pediatr Surg 2009;19(4):260-263

Beil S, Drube J, Gluer S, Lehner F, Ehrich JH, Pape L. End-stage renal disease due to ARPKD in the first months of life: Transplantation or dialysis? - Two case reports. Pediatr Transplant 2009;

Dingemann J, Doi T, Ruttenstock E, Puri P. Upregulation of Endothelin Receptors A and B in the nitrofen induced hypoplastic lung occurs early in gestation. Pediatr Surg Int 2010;26(1):65-69

Dingemann J, Kuebler JF, Wolters M, von Kampen M, Osthaus WA, Ure BM, Reismann M. Perioperative analgesia strategies in fast-track pediatric surgery of the kidney and renal pelvis: lessons learned. World J Urol 2009;DOI: 10.1007/s00345-009-0442-9

Dingemann J, Metzelder M, Kuebler JF, Ure B. Laparoscopy for suspected appendicitis in children: May a macroscopically normal appendix be left in situ? Eur J Pediatr Surg 2009;19(3):153-156

Doi T, Lukosiute A, Ruttenstock E, Dingemann J, Puri P. Disturbance of parathyroid hormone-related protein signaling in the nitrofen-induced hypoplastic lung. Pediatr Surg Int 2010;26(1):45-50

Engelmann C, Gritsa S, Ure BM. Impact of laparoscopic anterior 270 degrees fundoplication on the quality of life and symptoms profile of neurodevelopmentally delayed versus neurologically unimpaired children and their parents. Surg Endosc 2009;DOI: 10.1007/s00464-009-0762-2

Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, Perro M, Diestelhorst J, Allroth A, Murugan D, Hätscher N, Pfeifer D, Sykora KW, Sauer M, Kreipe H, Lacher M, Nustede R, Woellner C, Baumann U, Salzer U, Koletzko S, Shah N, Segal AW, Sauerbrey A, Buderus S, Snapper SB, Grimbacher B, Klein C. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. N Engl J Med 2009;361(21):2033-2045

Lautenbach A, Budde A, Wrann CD, Teichmann B, Vieten G, Karl T, Nave H. Obesity and the associated mediators leptin, estrogen and IGF-I enhance the cell proliferation and early tumorigenesis of breast cancer cells. Nutr Cancer 2009;61(4):484-491

Lawal TA, Gosemann JH, Kuebler JF, Glüer S, Ure BM. Thoracoscopy versus thoracotomy improves midterm musculoskeletal status and cosmesis in infants and children. Ann Thorac Surg 2009;87(1):224-228

Leonhardt J, Kuebler JF, Turowski C, Tschernig T, Geffers R, Petersen C. Susceptibility to experimental biliary atresia linked to different hepatic gene expression profiles in two mouse strains. Hepatol Res 2009;DOI: 10.1111/j.1872-034X.2009.00577.x

Leonhardt J, Kuebler JF, Turowski C, von Wasielewski R, Pfister ED, Becker T, Ure BM, Petersen C. Prognostische Marker bei Kindern mit Gallengangatresie. Chirurg 2009;80(7):628-633

Metzelder M, Vieten G, Gosemann JH, Ure B, Kuebler JF. Endoloop(c) Closure of the Urinary Bladder is Safe and Efficient in Female Piglets Undergoing Transurethral NOTES Nephrectomy. Eur J Pediatr Surg 2009;19(6):362-365

Metzelder ML, Kuebler JF, Glueer S, Suempelmann R, Ure BM, Petersen C. Penile block is associated with less urinary retention than caudal anesthesia in distal hypospadia repair in children. World J Urol 2010;28(1):87-91

Metzelder ML, Kuebler JF, Huber D, Vieten G, Suempelmann R, Ure BM, Osthaus WA. Cardiovascular responses to prolonged carbon dioxide pneumoperitoneum in neonatal versus adolescent pigs. Surg Endosc 2010;24(3):670-674

Metzelder ML, Vieten G, Gosemann J, Ure B, Kuebler JF. Rigid NOTES: the transurethral approach in female piglets. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2009;19(4):581-587

Pape L, Olsson K, Petersen C, von Wasilewski R, Melter M. Prognostic value of computerized quantification of liver fibrosis in children with biliary atresia. Liver Transpl 2009;15(8):876-882

Petersen C, Meier PN, Schneider A, Turowski C, Pfister ED, Manns MP, Ure BM, Wedemeyer J. Endoscopic retrograde cholangiopancreaticography prior to explorative laparotomy

avoids unnecessary surgery in patients suspected for biliary atresia. J Hepatol 2009;51(6):1055-1060

Petersen C. Kinderchirurgie für den Jemen - Lehre zur Lehre. Jemen-Report 2009;40:54-57

Reismann M, Dingemann J, Wolters M, Laupichler B, Suempelmann 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, Ure B. Fast-track-Kinderchirurgie. Zentralbl Chir 2009;134(6):514-516

Reismann M, Wehrmann F, Schukfeh N, Kuebler JF, Ure B, Glür S. Carbon dioxide, hypoxia and low pH lead to overexpression of c-myc and HMGB-1 oncogenes in neuroblastoma cells. Eur J Pediatr Surg 2009;19(4):224-227

Ruttenstock E, Doi T, Dingemann J, Puri P. Downregulation of insulin-like growth factor binding protein 3 and 5 in nitrofen-induced pulmonary hypoplasia. Pediatr Surg Int 2010;26(1):59-63

Schukfeh N, Tschan CA, Kuebler JF, Hermann EJ, Nustede R, Krauss JK, Ure B, Glüer S. Laparoscopically assisted ventriculoperitoneal shunt placement in infants with previous multiple abdominal operations. Eur J Pediatr Surg 2009;19(3):168-170

Sukhotnik I, Mogilner JG, Shteinberg D, Karry R, Lurie M, Ure BM, Shaoul R, Coran AG. Leptin accelerates enterocyte turnover during methotrexate-induced intestinal mucositis in a rat. Cancer Biol Ther 2009;8(10):899-906

Turowski C, Feist H, Alzen G, Glür S, Petersen C. Conversion of a neonatal hepatic hemangioma to focal nodular hyperplasia. Pathol Int 2009;59(4):251-254

Ure BM. Notice of retraction. Eur J Pediatr Surg 2009;19(6):398

Winnik S, Klinkert M, Kurz H, Zoeller C, Heinke J, Wu Y, Bode C, Patterson C, Moser M. HoxB5 induces endothelial sprouting in vitro and modifies intussusceptive angiogenesis in vivo involving angiopoietin-2. Cardiovasc Res 2009;83(3):558-565

Yu Y, Kuebler J, Groos S, Metzelder M, Kurpanik S, Ure BM, Vieten G. Carbon dioxide modifies the morphology and function of mesothelial cells and facilitates transepithelial neuroblastoma cell migration. Pediatr Surg Int 2010;26(1):29-36

Buchbeiträge, Monografien

Glüer S. Erkrankungen der weiblichen inneren Genitalorgane. In: von Schweinitz D, Ure B. [Hrsg.]: Kinderchirurgie: viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters; mit 130 Tabellen. Heidelberg: Springer-Medizin-Verl, 2009. S.517-525

Glüer S. Fehlbildungen und Erkrankungen der Lunge, der Pleura und des Mediastinums. In: von Schweinitz D, Ure B. [Hrsg.]: Kinderchirurgie: viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters; mit 130 Tabellen. Heidelberg: Springer-Medizin-Verl, 2009. S.191-210

Lang T, Ure BM, Melter M. Entzündliche Darmerkrankungen. In: von Schweinitz Dietrich, Ure Benno, Schweinitz-Ure von. [Hrsg.]: Kinderchirurgie: viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters; mit 130 Tabellen. Heidelberg: Springer, 2009. S.421-440

Metzelder ML, Metzger R, Till H, Ure BM. Was gibt es neues in der Kinderchirurgie? In: Meßmer K. [Hrsg.]: Was gibt es Neues in der Chirurgie?: Jahresband 2009. Heidelberg: ecomed-Verl.-Ges, 2009. S.251-264 (Was gibt es Neues in der Chirurgie?; [11.2008])

Metzelder ML, Ure BM. Hypertrophe Pylorusstenose. In: von Schweinitz Dietrich, Ure Benno, Schweinitz-Ure von. [Hrsg.]: Kinderchirurgie: viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters; mit 130 Tabellen. Heidelberg: Springer, 2009. S.279-282

Petersen C. Erkrankungen der Leber und Gallenwege. In: von Schweinitz D, Ure B. [Hrsg.]: Kinderchirurgie: viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters; mit 130 Tabellen. Heidelberg: Springer-Medizin-Verl, 2009. S.441-452

Petersen C. Fehlbildungen und Tumoren der Thoraxwand. In: von Schweinitz D, Ure B. [Hrsg.]: Kinderchirurgie: viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters; mit 130 Tabellen. Heidelberg: Springer-Medizin-Verl, 2009. S.229-238

Ure BM, Dingemann J. Ösophagusfehlbildungen und -erkrankungen. In: von Schweinitz Dietrich, Ure Benno, Schweinitz-Ure von. [Hrsg.]: Kinderchirurgie: viszerale und

allgemeine Chirurgie des Kindesalters; mit 130 Tabellen. Heidelberg: Springer, 2009. S.239-257

Ure BM, Metzelder ML. Minimal Invasive Kinderchirurgie. In: von Schweinitz Dietrich, Ure Benno, Schweinitz-Ure von. [Hrsg.]: Kinderchirurgie: viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters; mit 130 Tabellen. Heidelberg: Springer, 2009. S.119-128

Ure BM. Breast lesion in children and adolescents. In: Puri Prem, Höllwarth Michael. [Hrsg.]: Pediatric surgery: diagnosis and management. Berlin u.a.: Springer, 2009. S.257-262

Abstracts

2009 wurden 27 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Metzelder, Martin, (PD Dr. med.): Minimal invasive Chirurgie im Kindesalter

Promotionen

Bangen, Catherine: In vitro Proliferationsverhalten pädiatrischer Tumorzelllinien nach zweistündiger Exposition mit CO2, Helium und Raumluft

Wienecke, Steffi: Die Rolle des Mx Protein im infektiösen Mausmodell zur Gallengangatresie

von Kampen, Mirja: Fast-track Kinderchirurgie

Wissenschaftspreise

Turowski, Carmen (Dr. med.): Posterpreis der DGKCH 47. Jahrestagung, Mannheim „Diagnosesicherung der Gallengangatresie mittels Endoskopisch Retrograder Cholangio-Pankreatikographie (ERCP): Vermeidung unnötiger chirurgischer Eingriffe"

Metzelder, Martin, (PD Dr. med.): IRCARD Award Rigid NOTES: the transurethral approach in female piglets.

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

Das Forschungsprofil der Abteilung deckt alle Teilbereiche der Plastisch-Rekonstruktiven, Handchirurgie, Ästhetischen und Verbrennungs-Chirurgie ab. Zentraler Gedanke ist dabei die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien zur Verbesserung der Ergebnisqualität bei gleichzeitiger Minimierung der operationsbedingten Morbidität. Die Arbeitsprogramme erstrecken sich von grundlagenwissenschaftlichen experimentellen Ansätzen bis hin zu ergebnisorienterter klinischer Forschung hinsichtlich Lebensqualität und körperlicher Leistungsfähigkeit.

Schwerpunktmäßig wird die Regeneration von Nerven und Haut als besonderer Problembereich der Plastischen Chirurgie unter dem Aspekt der Charakterisierung von Wundheilungsverläufen sowie des Einsatzes von zell- und implantatgestützten Therapien erforscht. Dies gilt in besonderem Maße auch für komplexe Traumamechanismen wie die schwere Verbrennungsverletzung und die gestörte Wundheilung. Hier steht insbesondere die Untersuchung von Wechselbeziehungen der Zellen untereinander aber auch zu ihrer Umwelt im Mittelpunkt. Molekulare und zelluläre Grundlagenuntersuchungen zu den Signalübertragungsketten und Folgeprozessen liefern Ansätze für neue therapeutische Ansätze. So wird beispielsweise untersucht, welche Rolle das Komplementsystem bei Ischämie-Reperfusionsschäden nach Lappentransplantation spielt. Aus der Erforschung des kausalen Zusammenhangs zwischen MMP Expression und Wundkontraktion sollen neue Möglichkeiten zur Verhinderung funktioneller und ästhetischer Einschränkungen durch überschießende Narbenbildung erschlossen werden.

In Studien zur Steigerung der Regenerationskompetenz von Geweben konnten sowohl das Ambystoma Bioregeneration Center Niedersachsen, in dem analoge Amphibienmodelle charakterisiert und mögliche Übertragungen auf den menschlichen Regenerationsverlauf erforscht werden, als auch das Spidersilk Laboratory for Translational Medicine weiter ausgebaut werden. Die Forschungstätigkeiten sind über zahlreiche internationale und nationale Kooperationen weltweit vernetzt und in große Forschungsverbünde eingebettet (TransRegio, DFG Forschergruppe). Durch diese Verknüpfung inter- und transdisziplinärer Forschungsansätze sind für die plastisch-chirurgische Therapie in der Zukunft zahlreiche verbesserte Behandlungsmöglichkeiten zu erwarten.

Forschungsprojekte

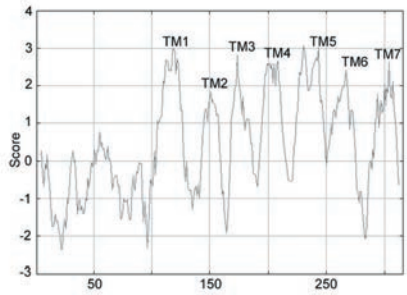
Funktionelle Charakterisierung der antiapoptotischen Proteine LFG und RECS1

Auch in den Gebieten der Tumorbiologie und der zellulären Signalwege sollen neue Lösungsmöglichkeiten komplexer klinischer Probleme, beispielsweise bei der Therapie der Weichteilgewebssarkome und Brustkrebs, entwickelt werden. Hierbei ist die gestörte Regulation der Apoptose in Tumorzellen, die eine entscheidende Rolle bei Tumorgenese und Therapieresistenz hat, zentrales Problem unserer Untersuchungen. Die evolutionär hochkonservierte antiapoptotische Proteinfamilie BI-1 wird dabei funktionell und in der Folge auch therapeutisch charakterisiert.

Eine verminderte apoptotische Aktivität trägt entscheidend zur Entartung von Geweben bei und bewirkt Resistenzen maligner Zellen gegen immunologische Attacken oder therapeutisch induzierte Apoptose durch Chemo- oder Strahlentherapie. Die kürzlich entdeckten Proteine RECS1 und Lifeguard (LFG) sind an der Aufrechterhaltung von Konditionen beteiligt, die die Apoptoseinduktion entscheidend vermindern. Beide Proteine gehören der zellprotektiven BI-1 Proteinfamilie an, für die bereits erhöhte Expressionswerte in einer Reihe von Tumorarten gefunden wurde. Beide

Proteine zeichnen sich durch eine starke strukturelle Ähnlichkeit aus, die sich über einen langen evolutionären Zeitraum hochkonserviert erhalten hat (Abb.1).

A



B

Abb. 1: A: Computergestützte Analyse. TM1-7:Membrandurchgänge, B: entwickeltes Modell

Das evolutionär hochkonservierte Protein LFG wurde dabei in seiner zellprotektiven und apoptoseinhibitorischen Funktion charakterisiert. Dabei stellte sich heraus, dass LFG einer hoch konservierten Proteinfamilie, der BI-1-Familie, angehört und mit Bax interagiert. Eine Korrelation zwischen hoher LFG Expression und einer verminderten Sensitivität gegen den Apoptose-induzierenden TRAI-Liganden wurde festgestellt. Es wurden auf dieser Basis polyklonale Antikörper gegen LFG generiert und anhand hoch exprimierender Tumorzelllinien eine Proteinlokalisation vorgenommen. Dabei zeigte sich, dass LFG in der Membran des ER lokalisiert ist. Wir konnten darüber hinaus in Tumorzelllinien sowie in verschiedenen Primärtumoren eine gegenüber den Kontrollgeweben erhöhte Expression von LFG und RECS1 nachweisen (Abb. 2). Über eine siRNA vermittelte Down-Regulation der LFG-Expression in LFG hochexprimierenden Zelllinien wurde die Sensitivität der Zellen gegenüber verschiedenen Apoptoseinduktoren erhöht.

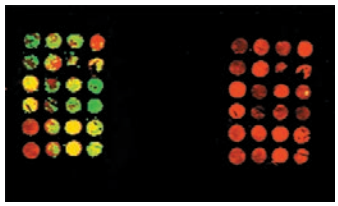


Abb. 2: Tissue-Array Brustkrebsgewebe gefärbt auf LFG (grün), Kontrollfärbung rot: Zellkerne

Gleichzeitig wurden weitere bislang wenig beschriebene Mitglieder der BI-1 Familie charakterisiert. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl RECS1 als auch Ghitm das konservierte C-terminale Motiv der BI-1 Familie aufweisen und auch eine topologische Verwandtschaft zwischen diesen Proteinen besteht. Es konnte auch gezeigt werden, dass die rekombinante Expression von RECS1 eine erniedrigte Sensitivität gegenüber verschiedenen Apoptoseinduktoren bewirkt. Dennoch sind die vielfältigen Rollen dieser Proteine bei der Regulation apoptotischer Prozesse leider bei weitem nicht vollständig erforscht.

Aus diesem Grund wurde ein Projekt formuliert, in dem die funktionelle Rolle der Proteine LFG und RECS1 bei der Inhibition von Apoptose insbesondere durch ER Stress-Induktion untersucht wird. Hierzu wurden bereits zwei Zelllinien

generiert, die LFG und RECS1 konstitutiv überexprimieren, basierend auf der murinen Zelllinie JB6, die keine endogene Expression beider Proteine aufweist. Alle Studien können daher im Vergleich zur Mutterzelllinie ablaufen.

Im vorliegenden Projekt untersuchen wir daher auch die Wirkung der ER Stress auslösenden Substanzen Tunicamycin (Blockiert ER-Protein Glykosylierung) und Thapsigargin (SERCA-Inhibitor) auf die verschiedenen Zelllinien. Dieses beinhaltet eine fluoreszenzmikroskopische zeit- und dosisabhängige Untersuchung der Wirkung dieser Substanzen auf das ER im Vergleich zwischen LFG bzw RECS1 exprimierenden Zellen zu nicht-exprimierenden Zellen und eine Nachverfolgung der Signalwege mittels Immunoblotting.

Die funktionellen Analysen von LFG und RECS-1 im Hinblick auf eine Kontrolle der Apoptoseinduktion unter deren Interaktion mit verschiedenen zellulären Stressparametern soll zum tieferen Verständnis der Funktionalität dieser bislang wenig charakterisierten hochkonservierten Proteine beitragen und neue therapeutische Wege zur Behandlung insbesondere chemoresistenter Tumoren öffnen.

Projektleitung: Bucan, Vesna (Dr. rer. biol. hum.); Förderung: Arndt Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

Keratinocytes and Matrix Metalloproteinases: driving force of wound contraction?

Projektleitung: Mirastschijski, Ursula (Dr. med. Dr. phil.), Schnabel, Reinhild (Dr. rer. nat.), Coger, Vincent (MSc), Fülbier, Angela (Dipl.Biochem.); Kooperationspartner: Kasper, Cornelia (PD Dr.), Institut für Techn. Chemie, Leibniz Universität; Biomimetics Technologies Inc.; Förderung: European Research Council

Laserinduzierter Vorwärtstransfer von Biomaterialien

Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.), Reimers, Kerstin (Dr. rer. nat.), Kuhn, Stefanie (Dipl. Biol), Sorg, Heiko (Dr. med.); Kooperationspartner: Steinhoff, Gustav (Prof. Dr.), Universität Rostock, Chichkov, Boris (Prof.Dr.); Förderung: DFG/SFB-TR37

Untersuchungen von Endothelzellen im Scherfeld

Projektleitung: Vogt, Peter (Prof.Dr.), Jokuszies, Andreas (Dr.med.); Kooperationspartner: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr.), Autschbach, Rüdiger (Prof. Dr.), Uniklinik Aachen, Rychly, Joachim (Prof. Dr.), Universität Rostock, Welte, Tobias (Prof. Dr.) MHH; Förderung: DFG/SFB-TR37

Mikrofunktionalisierte FG-Implantate

Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.), Reimers, Kerstin (Dr. rer. nat.), Strauß, Sarah (Dipl.Biol); 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

Neuronale Differenzierung von adipogenen Stammzellen

Projektleitung: Radtke, Christine (Dr.med.); Förderung: Neuroscience Research Center Yale; Neurodegeneration und Neuroregeneration Forschergruppe der DFG FOR 1103 Arbeitsgruppe 5: Ra 1901/1-1 RA 19

Remyelinisierung demyelinisierter Läsionen im ZNS durch Transplantation von Gliazellen

Projektleitung: Radtke, Christine (Dr.med.); Kooperationspartner: Kocsis, Jeffrey (Prof. Dr.), Yale University; Förderung: NIH (NINDS): R01 NS43432

Characterization of complement activation in cutaneous ischemia-reperfusion (CI/R) injury: the role of MBL and C1q in CI/R, and the mechanism of CI/R related injury

Projektleitung: Busche, Marc (Dr. med.); Förderung: DFG

Lymphödem Tiermodell beim Minipig

Projektleitung: Hadamitzky, Catarina (Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Nuklearmedizin MHH, Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie MHH; Förderung: HiLF MHH

Verminderung des Ischämie-Reperfusionsschadens freier fasziokutaner Lappen durch kontinuierliche Perfusion mit serumfreien Medien

Projektleitung: Herold, Christian (Dr. med.); Förderung: HiLF MHH

Die kardiale Dysfunktion nach schwerer Verbrennungsverletzung: Neuroimmunologische Grundlagen und Interventionsmöglichkeiten

Projektleitung: Niederbichler, Andreas (Dr. med.); Förderung: HiLF MHH

Transplantation von olfaktorischen Gliazellen zur Verbesserung der peripheren Nervenregeneration

Projektleitung: Radtke, Christine (Dr.med); Kooperationspartner: Kocsis, Jeffrey (Prof. Dr.), Yale University; Förderung: HiLF MHH

Einfluss von Erythropoietin auf die Hautwundheilung durch Modulation der intrazellulären Signalproteine SMAD und SOCS

Projektleitung: Sorg, Heiko (Dr. med.); Kooperationspartner: Cathomen, Toni (Prof. Dr.), Experimentelle Hämatologie, MHH; Förderung: HiLF MHH

Einsatz eines neuentwickelten Bioreaktors mit laminarer Strömung zur Entwicklung und biologischen Evaluation eines dreidimensionalen vaskularisierten Knochenkonstruktes

Projektleitung: Weyand, Birgit (Dr.med.); Kooperationspartner: Biomimetics Technologies Inc., Toronto, Canada; Kasper, Cornelia (PD Dr.), Abteilung für technische Chemie, Leibniz Universität, Hannover; Förderung: HiLF MHH

Biologie bakterieller Toxine - in vivo und in vitro Auswirkungen auf kardiale Funktionsparameter

Projektleitung: Niederbichler, Andreas (Dr. med.); Kooperationspartner: Kraft, Theresia (Prof. Dr.), Abteilung f. Molekulare und Zellphysiologie, MHH; Förderung: StrucMed

In vitro Herstellung eines dreidimensionalen Knorpelgerüstes zur Rekonstruktion von Ohrknorpel durch chondrogene Differenzierung humaner mesenchymaler Stammzellen (hMSCs) in einer ohrförmigen Kollagenmatrix

Projektleitung: Hirsch, Nina; Reimers, Kerstin (Dr. rer. nat.); Aust, Matthias (Dr.med.); Allmeling, Christina; Kooperationspartner: Kasper, Cornelia (PD Dr.), Abteilung für technische Chemie, Leibniz Universität, Hannover; Förderung: StrucMed

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 Antitumortherapie durch Expressionsblockade Apoptoseinhibitorischer Proteine durch RNA Interferenz

Projektleitung: Bucan, Vesna (Dr. rer. biol. hum.) Vogt, Peter (Prof.Dr.); Kooperationspartner: Choi, Claudia (Dr. med.), Klinikum Bremen; Förderung: Claudia von Schilling Stiftung

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

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-dinensionalen Matrix aus Spinnenseide im Chorioallantois-Membran Modell

Projektleitung: Hillmer, Anja (Dr. rer. nat.); Förderung: Jungstiftung für Wissenschaft und Forschung

Ökogarten verbindet Schule und Forschung – Spinnenseide in der Medizin (Bionik)

Projektleitung: Allmeling,Christina, Hillmer, Anja (Dr. rer. nat.), Reimers, Kerstin (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Gube, Betina, IGS Peine; Förderung: Robert Bosch Stiftung

Phänotypische Charakterisierung von olfaktorischen Gliazellen

Projektleitung: Radtke, Christine (Dr.med.); Kooperationspartner: Kocsis, Jeffrey (Prof.Dr.), Yale University; Förderung: VAMC, West Haven

Untersuchung von neurotrophen Faktoren bei Keratinocyten

Projektleitung: Radtke, Christine (Dr.med.); Kooperationspartner: Kocsis Jeffrey (Prof.Dr.), Yale University; Förderung: Department of Neurology, Yale

Serielle Analyse der Genexpression im Regenerationsblastem des Axolotls nach Gliedmaßenamputation

Projektleitung: Reimers, Kerstin (Dr. rer. nat.), Menger, Björn; Förderung: Dr. Karl Wilder Stiftung

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

Die kardiale Dysfunktion nach Verbrennungstrauma und Sepsis

Projektleitung: Niederbichler, Andreas (Dr. med.); Förderung: General Motors Burn Research Scholarship

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; Förderung: Environ

Teilnahme an der bereits abgeschlossenen doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Effektivität von Zesteem (17ß-estradiol) auf die Wundheilung nach Spalthautentnahme

Projektleitung: Jokuszies, Andreas (Dr.med.); Förderung: ICON Renovo Studie

Vergleich verschiedener Systeme zum autologen Lipotransfer in Bezug auf Vitalität und Zusammensetzung des Fettgewebes

Projektleitung: Herold, Christian (Dr.med.), Rennekampff, Hans-Oliver (Prof. Dr.), Vogt, Peter (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

C-Flip-Transfektion von Jurkat-T-Zellen zur Ausschaltung des Tumor-Counterattack als neue Therapieoption beim Colonkarzinom

Projektleitung: Steiert, Andreas (Dr. med.)

Lunar and Martian Dust Properties and Mitigation Technologies: effects on skin wound healing. (Multizenterprojekt, ESA)

Projektleitung: Mirastschijski, Ursula (Dr. med. Dr. phil.), Jokuszies, Andreas (Dr. med.), Valiyeva, Gülschän; Kooperationspartner: Brix, Klaudia (Prof. Dr. rer. nat.), Jacobs Universität Bremen; OHB-System, Bremen, Institute for Aerospace Medicine, Köln; Palladin Institue of Biochemistry, Kiev, Ukraine; Aristotle University of Thessaloniki, Greece.

MRT Volumetrie der Mamma

Projektleitung: Herold, Christian (Dr.med.)

Rolle von TRPV Kanälen in Keratinozyten bei thermischem Stress

Projektleitung: Rennekampff, Hans-Oliver (Prof. Dr.), Radtke, Christine (Dr. med.)

Oberflächentemperatur und Lappenmikrozirkulation nach freiem Lappentranfer

Projektleitung: Knobloch, Karsten (Dr. med.)

Originalpublikationen

Ali Altintas A, Ali Altintas M, Ipaktchi K, Guggenheim M, Theodorou P, Amini P, Spilker G. Assessment of microcirculatory influence on cellular morphology in human burn wound healing using reflectance-mode-confocal microscopy. Wound Repair Regen 2009;17(4):498-504

Altintas AA, Altintas MA, Gazyakan E, Gohla T, Germann G, Sauerbier M. Long-term results and the disabilities of the arm, shoulder, and hand score analysis after modified Brooks and D'Aubigne tendon transfer for radial nerve palsy. J Hand Surg [Am] 2009;34(3):474-478

Altintas AA, Amini P, Altintas MA, Perbix W, Phan V, Stasch T, Spilker G. Histometric and histomorphologic comparison of combustion and ambustion using in vivo reflectance-confocal microscopy. Microsc Res Tech 2010;73(2):160-164

Altintas AA, Guggenheim M, Altintas MA, Amini P, Stasch T, Spilker G. To Heal or Not to Heal: Predictive Value of In Vivo Reflectance-Mode Confocal Microscopy in Assessing Healing Course of Human Burn Wounds. J Burn Care Res 2009;30(6):1007-1012

Altintas MA, Altintas AA, Guggenheim M, Aust MC, Niederbichler AD, Knobloch K, Vogt PM. Insight in microcirculation and histomorphology during burn shock treatment using in vivo confocal-laser-scanning microscopy. J Crit Care 2010;25(1):173.e1-173.e7

Altintas MA, Altintas AA, Guggenheim M, Busch KH, Niederbichler AD, Aust MC, Vogt PM. Is superficial burn caused by ultraviolet radiation (sunburn) comparable to superficial burn caused by heat - a histomorphological comparison by in vivo Reflectance-Mode-Confocal Microscopy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23(13):1389-1393

Altintas MA, Altintas AA, Guggenheim M, Niederbichler AD, Knobloch K, Vogt PM. In vivo evaluation of histomorphological alterations in first-degree burn injuries by means of confocal-laser-scanning microscopy-more than „virtual histology?". J Burn Care Res 2009;30(2):315-320

Altintas MA, Altintas AA, Guggenheim M, Steiert AE, Aust MC, Niederbichler AD, Herold C, Vogt PM. Insight in Human Skin Microcirculation Using In Vivo Reflectance-Mode Confocal Laser Scanning Microscopy. J Digit Imaging 2009;DOI: 10.1007/s10278-009-9219-3

Altintas MA, Meyer-Marcotty M, Altintas AA, Guggenheim M, Gohritz A, Aust MC, Vogt PM. In vivo reflectance-mode confocal microscopy provides insights in human skin microcirculation and histomorphology. Comput Med Imaging Graph 2009;33(7):532-536

Behr B, Schnabel R, Mirastschijski U, Ibrahim B, Angenstein F, Schneider W. Magnetic resonance imaging monitoring of peripheral nerve regeneration following neurotmesis at 4.7 Tesla. Plast Reconstr Surg 2009;123(6):1778-1788

Busch KH, Knobloch K, Vogt PM. Evidence for a Locally Limited Form of Heparin-Induced Thrombocytopenia in Plastic Reconstructive Surgery? Plast Reconstr Surg 2009;124(5):277e-278e

Busche MN, Herold C, Schedler A, Knobloch K, Vogt PM, Rennekampff HO. The Biobrane(R) Glove in Burn Wounds of the Hand. Evaluation of the Functional and Aesthetic Outcome and Comparison of Costs with those of Conventional Wound Management. Handchir Mikrochir Plast Chir 2009;41(6):348-354

Busche MN, Pavlov V, Takahashi K, Stahl GL. Myocardial ischemia and reperfusion injury is dependent on both IgM and mannose-binding lectin. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009;297(5):H1853-9

Busche MN, Peters T, Knobloch K, Vogt PM, Rennekampff HO. Heparin-Induced Thrombocytopenia in a Nonthrombocytopenic Patient With Toxic Epidermal Necrolysis Causing Fatal Outcome: Is HIT Still a HIT? J Burn Care Res 2009;30(4):747-751

Ennker IC, Albert A, Pietrowski D, Bauer K, Ennker J, Florath I. Impact of gender on outcome after coronary artery bypass surgery. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2009;17(3):253-258

Ennker IC, Malkoc A, Pietrowski D, Vogt PM, Ennker J, Albert A. The concept of negative pressure wound therapy (NPWT) after poststernotomy mediastinitis--a single center experience with 54 patients. J Cardiothorac Surg 2009;4:5

Ennker IC, Pietrowski D, Vohringer L, Kojcici B, Albert A, Vogt PM, Ennker J. Surgical debridement, vacuum therapy and pectoralis plasty in poststernotomy mediastinitis. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2009;62(11):1479-1483

Ennker J, Albert A, Thanner M, Nagel E, Rosendahl U, Ennker I. Transparenz medizinischer Qualitätsdaten: ethische Bringschuld oder Instrument zur Schaffung unlauterer Wettbewerbsvorteile? Dtsch Med Wochenschr 2009;134(Suppl 6):S188-9

Ennker JA, Ennker IC, Albert AA, Rosendahl UP, Bauer S, Florath I. The Freestyle stentless bioprosthesis in more than 1000 patients: a single-center experience over 10 years. J Card Surg 2009;24(1):41-48

Flierl MA, Stahel PF, Rittirsch D, Huber-Lang M, Niederbichler AD, Hoesel LM, Touban BM, Morgan SJ, Smith WR, Ward PA, Ipaktchi K. Inhibition of complement C5a prevents breakdown of the blood-brain barrier and pituitary dysfunction in experimental sepsis. Crit Care 2009;13(1):R12

Geishauser M, Schmiedl S, Knobloch K, Vogt PM, Gohritz A. Teach the leech the site to bite: another technical tip to Tame Hirudo medicinalis. Plast Reconstr Surg 2009;124(2):671

Gerganov V, Giordano M, Herold C, Samii A, Samii M. An electrophysiological study on the safety of the endoscope-assisted microsurgical removal of vestibular schwannomas. Eur J Surg Oncol 2009;DOI: 10.1016/j.ejso.2009.11.003

Gohritz A, Knobloch K, Vogt PM, Bonnemann C, Aszmann O. Potential influence of one-handedness on politics and philosophy of the 20th century. J Hand Surg Am 2009;34(6):1161-1162

Gohritz A, Spies M, Friden J, Knobloch K, Steiert A, Altintas M, Vogt PM. Rekonstruktion der aktiven Ellbogenbeugung durch bipolare Transposition des Musculus latissimus dorsi. Oper Orthop Traumatol 2009;21(2):115-125

Guggenheim M, Zbinden R, Handschin AE, Gohritz A, Altintas MA, Giovanoli P. Changes in bacterial isolates from burn wounds and their antibiograms: a 20-year study (1986-2005). Burns 2009;35(4):553-560

Gulbins H, Malkoc A, Ennker IC, Ennker J. Preoperative platelet inhibition with ASA does not influence postoperative blood loss following coronary artery bypass grafting. Thorac Cardiovasc Surg 2009;57(1):18-21

Handschin AE, Busch K, Vogt PM. The efficacy of prophylactic low-molecular-weight heparin to prevent pulmonary thromboembolism in immediate breast reconstruction using the TRAM flap. Plast Reconstr Surg 2009;124(1):322-3; author reply 323

Hauser J, Lehnhardt M, Daigeler A, Langer S, Steinau HU, Vogt PM. Photoplanimetric evaluation and impedance measurement of split-thickness skin grafts: a new model for objective wound-healing assessment in clinical trials. Skin Res Technol 2009;15(2):168-171

Herold C, Busche MN, Vogt PM, Rennekampff HO. Behandlung von Gesichtsverätzungen mit autologer Keratinozytensuspension. Plastische Chirurgie 2009;9(4):207-212

Herold C, Giordano M, Naka T, Gerganov V, Samii M, Samii A. Clivus chordoma in continuity with a large pontine cyst. Skull Base 2009;19(2):177-181

Herold C, Ipaktchi R, Gohritz A, Vogt PM, Rennekampff HO. Hydrotherapie Hintergrund und Standards in deutschsprachigen verbrennungszentren. GMS Verbrennungsmedizin 2009;3:Doc02 (20090730)

Herold C, Knobloch K, Stieglitz LH, Samii A, Vogt PM. Magnetic resonance imaging-based breast volumetry in breast surgery: a transfer from neurosurgery. Plast Reconstr Surg 2010;125(1):17e-19e

Herold C, Reimers K, Allmeling C, Rennekampff HO, Vogt PM. A normothermic perfusion bioreactor to preserve viability of rat groin flaps extracorporally. Transplant Proc 2009;41(10):4382-4388

Hess C, Guggenheim M, Schiller A, Altintas MA, Giovanoli P, Calcagni M. Fibrolipohamartom der oberen Extremität: Verlauf über neun Jahre bei sechs Patienten. Handchir Mikrochir Plast Chir 2009;DOI: 10.1055/s-0029-1225364

Hirsch T, Jacobsen F, Rittig A, Goertz O, Niederbichler A, Steinau HU, Seipp HM, Steinstraesser L. Vergleichende In-vitro-Studie zur Zytotoxizitat klinisch eingesetzter Antiseptika. Hautarzt 2009;60(12):984-991

Hoesel LM, Mattar AF, Arbabi S, Niederbichler AD, Ipaktchi K, Su GL, Westfall MV, Wang SC, Hemmila MR. Local wound p38 MAPK inhibition attenuates burn-induced cardiac dysfunction. Surgery 2009;146(4):775-85; discussion 785-6

Ipaktchi R, Dettmer S, Vogt PM, Knobloch K. Subclavian artery and jugular vein rupture after a blunt thoracic trauma due to a BMX handlebar. Eur J Cardiothorac Surg 2010;37(1):235

Jagodzinski M, Geiges B, von Falck C, Knobloch K, Haasper C, Brand J, Hankemeier S, Krettek C, Meller R. Biodegradable Screw Versus a Press-Fit Bone Plug Fixation for Hamstring Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Prospective Randomized Study. Am J Sports Med 2010;38(3):501-508

Jokuszies A, Niederbichler AD, Herold C, Vogt PM. HIT II - An underestimated complication in reconstructive microsurgery? J Plast Reconstr Aesthet Surg 2010;63(3): e336-e337

Knobloch K, Beil C, Wilhelmi M, Jagodzinski M, Gerich T. A catastrophic car crash: right main bronchial rupture with concomitant thrombosis of the right carotid artery, vertebral

artery dissection, and dislocated cervical spine fracture. J Trauma 2009;66(2):587

Knobloch K, Dehn I, Khaladj N, Hagl C, Vogt PM, Haverich A. HEMS vs. EMS transfer for acute aortic dissection type A. Air Med J 2009;28(3):146-153

Knobloch K, Gohritz A, Altintas MA, Spies M, Vogt PM. A wakeboarding injury presented as acute carpal syndrome and median nerve contusion after wrist strangulation: a case report. Cases J 2009;2(1):100

Knobloch K, Gohritz A, Reuss E, Redeker J, Spies M, Vogt PM. Preoperative perforator imaging in reconstructive plastic surgery: current practice in Germany. Plast Reconstr Surg 2009;124(1):183e-4e

Knobloch K, Gohritz A, Spies M, Altintas MA, Rennekampff HO, Vogt PM. External Fixation in Complicated Groin Flap Surgery. Plast Reconstr Surg 2009;124(5):268e-269e

Knobloch K, Gohritz A, Vogt PM. Cell phone-based multimedia messaging service in reconstructive microsurgery: a novel telemedicine application. Plast Reconstr Surg 2009;123(6):220e-2e

Knobloch K, Ipaktchi K, Vogt PM. Shoulder proprioception after latissimus dorsi breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 2009;124(1):336-337

Knobloch K, Redeker J, Vogt PM. Antifibrotic medication using a combination of N-acetyl-L-cystein (NAC) and ACE inhibitors can prevent the recurrence of Dupuytren's disease. Med Hypotheses 2009;73(5):659-661

Knobloch K, Redeker J, Vogt PM. Stosswellentherapie in der Plastischen Chirurgie. Plastische Chirurgie 2009;9(2):9-16

Knobloch K, Rennekampff HO, Meyer-Marcotty M, Gohritz A, Vogt PM. Organtransplantation, Gewebetransplantation und plastische Chirurgie. Chirurg 2009;80(6):519-526

Knobloch K, Rennekampff HO, Vogt PM. Cell-phone based multimedia messaging service (MMS) and burn injuries. Burns 2009;35(8):1191-1193

Knobloch K, Rennekampff HO, Vogt PM. Face as an organ: a political dimension in the European Union. Ann Plast Surg 2009;62(3):335

Knobloch K, Rennekampff HO, Vogt PM. Face transplant procurement: a preclinical and clinical study. Plast Reconstr Surg 2009;124(1):314-5; author reply 315

Knobloch K, Reuss E, Gohritz A, Redeker J, Vogt PM. Umfrage zu Methoden der präoperativen Lokalisation von Perforans-Gefässen zur erleichterten Planung von Perforans-Lappenplastiken. Handchir Mikrochir Plast Chir 2009;41(6):322-326

Knobloch K, Schreibmueller L, Kraemer R, Jagodzinski M, Vogt PM, Redeker J. Gender and eccentric training in Achilles mid-portion tendinopathy. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2009;DOI: 10.1007/s00167-009-1006-7

Knobloch K, Vogt PM, Rennekampff HO. Composite Tissue Allotransplantation (CTA): Organ or Tissue Transplantation? Handchir Mikrochir Plast Chir 2009;41(4):205-209

Knobloch K, Vogt PM. The importance of sufficient debridement prior to Achilles tendon coverage. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2010;63(3):e329-e330

Knobloch K, Vogt PM. Wedding ring in the OR. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2010;63(3):e343-e344

Knobloch K. Botox, Nitropflaster oder Sklerosierung: was hilft wirklich gegen den „Tennisarm"? MMW Fortschr Med 2009;151(8):28-30

Knobloch K. Discrepancies and rates of publication in orthopaedic sports medicine abstracts. Am J Sports Med 2009;37(3):e1-2; author reply e2

Knobloch K. Fersenschmerz ohne Fersensporn. Kälte, Nitroglyzerin und Treppen im Therapieprogramm. MMW Fortschr Med 2009;151(30-33):56-58

Knobloch K. Von der Stressreaktion bis zur Stressfraktur im Sport. Chir Allg Z 2009;10(5):275-283

Koch L, Kuhn S, Sorg H, Gruene M, Schlie S, Gaebel R, Polchow B, Reimers K, Stoelting S, Ma N, Vogt P, Steinhoff G, Chichkov BN. Laser Printing of Skin Cells and Human Stem Cells. Tissue Eng Part C Methods 2009;DOI: 10.1089/ten.TEC.2009.0397

Kocsis JD, Lankford KL, Sasaki M, Radtke C. Unique in vivo properties of olfactory ensheathing cells that may contribute to neural repair and protection following spinal cord injury. Neurosci Lett 2009;456(3):137-142

Kraemer R, Knobloch K. A soccer-specific balance training program for hamstring muscle and patellar and achilles tendon injuries: an intervention study in premier league female soccer. Am J Sports Med 2009;37(7):1384-1393

Kraemer R, Lorenzen J, Rotter R, Vogt PM, Knobloch K. Achilles tendon suture deteriorates tendon capillary blood flow with sustained tissue oxygen saturation - an animal study. J Orthop Surg Res 2009;4:32

Meller R, Haasper C, Westhoff J, Brand J, Knobloch K, Hankemeier S, Hesse E, Krettek C, Jagodzinski M. An animal model to study ACL reconstruction during growth. Technol Health Care 2009;17(5):403-410

Meller R, Schiborra F, Brandes G, Knobloch K, Tschernig T, Hankemeier S, Haasper C, Schmiedl A, Jagodzinski M, Krettek C, Willbold E. Postnatal maturation of tendon, cruciate ligament, meniscus and articular cartilage: a histological study in sheep. Ann Anat 2009;191(6):575-585

Merz KM, Pfau M, Blumenstock G, Tenenhaus M, Schaller HE, Rennekampff HO. Cutaneous microcirculatory assessment of the burn wound is associated with depth of injury and predicts healing time. Burns 2009;DOI:10.1016/j.burns.2009.06.195

Mirastschijski U, Altmann S, Lenz-Scharf O, Muschke P, Schneider W. Syndromes with focal overgrowth in infancy: Diagnostic approach and surgical treatment. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 2009;DOI: 10.1080/02844310902957728

Mirastschijski U, Damert HG, Mawrin C, Schneider W. Myopathic changes in bilateral hypertrophy of the first dorsal interosseus muscle of the hand. J Neurol 2009;256(9):1551-1554

Naka T, Boltze C, Samii A, Samii M, Herold C, Ostertag H, Iwamoto Y, Oda Y, Tsuneyoshi M, Kuester D, Roessner A. Expression of c-MET, low-molecular-weight cytokeratin, matrix metalloproteinases-1 and -2 in spinal chordoma. Histopathology 2009;54(5):607-613

Niederbichler AD, Papst S, Claassen L, Jokuszies A, Steinstraesser L, Hirsch T, Altintas MA, Ipaktchi KR, Reimers K, Kraft T, Vogt PM. Burn-induced organ dysfunction: Vagus nerve stimulation attenuates organ and serum cytokine levels. Burns 2009;35(6):783-789

Osadnik R, Redeker J, Kraemer R, Vogt PM, Knobloch K. Microcirculatory effects of topical glyceryl trinitrate on the Achilles tendon microcirculation in patients with previous Achilles tendon rupture. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2009;DOI: 10.1007/s00167-009-0958-y

Radtke C, Kocsis JD, Vogt PM. Chapter 22 transplantation of olfactory ensheathing cells for peripheral nerve regeneration. Int Rev Neurobiol 2009;87:405-415

Radtke C, Redeker J, Jokuszies A, Vogt PM. In Vivo Transformation of Neural Stem Cells Following Transplantation in the Injured Nervous System. J Reconstr Microsurg 2010;26(3):211-212

Radtke C, Redeker J, Vogt PM. Re: Kalbermatten DF, Erba P, Mahay D, Wiberg M, Pierer G, Terenghi G. Schwann cell strip for peripheral nerve repair. J Hand Surg Eur. 2008, 33: 587-94. J Hand Surg Eur Vol 2009;34(4):558-9; author replly 559

Radtke C, Reimers K, Allmeling C, Vogt PM. Efficient Production of Transfected Human Keratinocytes under Serum-Free and Feeder Layer-Free Conditions. Handchir Mikrochir Plast Chir 2009;41(6):333-340

Radtke C, Schmitz B, Spies M, Kocsis JD, Vogt PM. Peripheral glial cell differentiation from neurospheres derived from adipose mesenchymal stem cells. Int J Dev Neurosci 2009;27(8):817-823

Radtke C, Vogt PM, Devor M, Kocsis JD. Keratinocytes acting on injured afferents induce extreme neuronal hyperexcitability and chronic pain. Pain 2010;148(1):94-102

Radtke C, Vogt PM, Spies M. Re: Wu JJ, Metz BJ. Calcinosis cutis of juvenile dermatomyositis treated with incision and drainage. Dermatol Surg 2009;35(2):296

Radtke C, Vogt PM. Peripheral nerve regeneration: a current perspective. Eplasty 2009;9:e47

Redeker J, Meyer-Marcotty M, Urbanek F, Hankiss J, Flügel M. Wertigkeit unspezifisch angeforderter und durchgefuhrter MRT-Diagnostik bei intrakarpalen Verletzungen im Vergleich zum Arthroskopiebefund an 217 Patienten. Handchir Mikrochir Plast Chir 2009;41(3):129-134

Redeker J, Radtke C, Handschin A, Vogt PM. Re: Immediate reconstruction of a nonreplantable thumb amputation by

great toe transfer. Plast Reconstr Surg 2009;124(6):2198-2199

Reimers K, Radtke C, Choi CY, Allmeling C, Kall S, Kiefer P, Muhlberger T, Vogt PM. Expression of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in keratinocytes mediates apoptotic cell death in allogenic T cells. Ann Surg Innov Res 2009;3(1):13

Rennekampff HO. Hautersatzverfahren in der Verbrennungschirurgie. Unfallchirurg 2009;112(6):543-549

Sasaki M, Radtke C, Tan AM, Zhao P, Hamada H, Houkin K, Honmou O, Kocsis JD. BDNF-hypersecreting human mesenchymal stem cells promote functional recovery, axonal sprouting, and protection of corticospinal neurons after spinal cord injury. J Neurosci 2009;29(47):14932-14941

Schneider W, Nguyen-Thanh P, Dralle H, Mirastschijski U. Ileal J-pouch vaginoplasty Reconstruction of a physiologic vagina with an ileal J-pouch. Am J Obstet Gynecol 2009;200(6):694.e1-4

Sorg H, Krueger C, Schulz T, Menger MD, Schmitz F, Vollmar B. Effects of erythropoietin in skin wound healing are dose related. FASEB J 2009;23(9):3049-3058

Sorg H, Schulz T, Krueger C, Vollmar B. Consequences of surgical stress on the kinetics of skin wound healing: partial hepatectomy delays and functionally alters dermal repair. Wound Repair Regen 2009;17(3):367-377

Steiert A, Gänsslen A, Adams HA. Busunglück auf der Autobahn 2: Schnelle Hilfe dank enger Vernetzung der Ressourcen. Deutsches Ärzteblatt 2009;106(16):A - 789 / B -673 / C - 657

Steinstraesser L, Sorkin M, Niederbichler AD, Becerikli M, Stupka J, Daigeler A, Kesting MR, Stricker I, Jacobsen F, Schulte M. A novel human skin chamber model to study wound infection ex vivo. Arch Dermatol Res 2009;DOI: 10.1007/s00403-009-1009-8

Vogt PM, Knobloch K. Local tendon transfer for knee extensor mechanism reconstruction. Microsurgery 2009;29(7):584-585

Vogt PM, Krettek C. Versorgungsstandards der Verbrennungsmedizin, Teil 2. Unfallchirurg 2009;112(6):542

Vogt PM, Lahoda LU, Spies M. ‚Functional and oncological outcomes after limb-salvage surgery for primary sarcomas of the upper limb' by Wright et al, J Plast Reconstr Aesthet Surg, 61, 382-387. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2009;62(1):118-119

Vogt PM. Postoperative Komplikationen in der plastischen Chirurgie. Chirurg 2009;80(9):827-839

Weyand B, Israelowitz M, von Schroeder HP, Vogt PM. Fluid dynamics in bioreactor design: considerations for the theoretical and practical approach. Adv Biochem Eng Biotechnol 2009;112:251-268

Xu W, Holzhüter G, Sorg H, Wolter D, Lenz S, Gerber T, Vollmar B. Early matrix change of a nanostructured bone grafting substitute in the rat. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2009;91(2):692-699

Yoon U, Knobloch K. Quality of reporting in sports injury prevention abstracts according to the CONSORT and STROBE criteria- an analysis of the World Congress of Sports Injury Prevention in 2005 and 2008. Br J Sports Med 2009;DOI: 10.1136/bjsm.2008.053876

Zweifel CJ, Guggenheim M, Jandali AR, Altintas MA, Kunzi W, Giovanoli P. Management of microstomia in adult burn patients revisited. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2010;63(4): e351-e357

Übersichtsarbeiten

Adams HA, Vogt PM, Mitglieder der Sektion „Schock" der Deutschen Interdisziplinaren Vereinigung fur Intensivmedizin und Notfallmedizin (DIVI). Kreislauftherapie beim Schwerbrandverletzten. Unfallchirurg 2009;112(5):462-471

Aust MC, Knobloch K, Reimers K, Redeker J, Ipaktchi R, Altintas MA, Gohritz A, Schwaiger N, Vogt PM. Percutaneous collagen induction therapy: An alternative treatment for burn scars. Burns 2010;DOI: 10.1016/j.burns.2009.11.014

Handschin AE, Mackowski M, Vogt PM, Peters T. A New Technique for Gluteal Lifting Using Deepithelialized Dermal Flaps. Aesthetic Plast Surg 2010;34(1):96-99; discussion 100-101

Knobloch K, Busche M, Vogt PM. Wunddrainage in der plastischen Chirurgie. J Ästhet Chir 2009;2(3):137-140

Knobloch K, Gohritz A, Vogt PM. Viel Rauch um nichts? Nikotin in der plastischen Chirurgie. Plastische Chirurgie 2009;9(1):17-23

Niederbichler AD, Hoesel LM, Ipaktchi K, Olivarez L, Erdmann M, Vogt PM, Su GL, Arbabi S, Westfall MV, Wang SC, Hemmila MR. Burn-induced Heart Failure: Lipopolysaccharide Binding Protein Improves Burn and Endotoxin-Induced Cardiac Contractility Deficits. J Surg Res 2009;DOI: 10.1016/j.jss.2009.06.012

Niederbichler AD, Ipaktchi K, Jokuszies A, Hirsch T, Altintas MA, Handschin AE, Busch KH, Gellert M, Steinau HU, Vogt PM, Steinstrasser L. Chirurgische Intensivmedizin. Aktuelle Therapiekonzepte septischer Erkrankungen. Chirurg 2009;80(10):934-946

Niederbichler AD, Vogt PM. Plastische rekonstruktive Chirurgie nach Verbrennungsverletzungen. Unfallchirurg 2009;112(6):550-557

Radtke C, Wewetzer K. Translating basic research into clinical practice or what else do we have to learn about olfactory ensheathing cells? Neurosci Lett 2009;456(3):133-136

Vogt PM, Altintas MA, Radtke C, Meyer-Marcotty M. Grundlagen und Techniken der chirurgischen Naht. Chirurg 2009;80(5):437-444; 446-447

Vogt PM, Jokuszies A. Fortgeschrittene maligne Weichgewebstumoren: Plastisch-rekonstruktive Möglichkeiten in der palliativen Behandlung. Chirurg 2009;DOI: 10.1007/s00104-009-1841-6

Werdin F, Tennenhaus M, Schaller HE, Rennekampff HO. Evidence-based Management Strategies for Treatment of Chronic Wounds. Eplasty 2009;9:e19

Buchbeiträge, Monografien

Allmeling C. Ambystoma mexicanum: Axolotl. Rheinbach: DGHT, 2009. [19 S.] (Threatened Newts and Salamanders of the Old World, Captive Care Management: Ambystoma mexicanum - Gefährdete Molch- und Salamanderarten der Alten Welt, Richtlinien für Erhaltungszuchten)

Jokuszies A, Vogt PM, Guggenheim M. Severe Burn Wounds. In: Evans GRD, Wirth GA. [Hrsg.]: General reconstructive surgery. Edinburgh u.a.: Elsevier, Saunders, 2009. S.9-24 (Procedures in reconstructive surgery series)

Knobloch K. Aus nach Sportverletzung?: Moderne Diagnostik, Therapie und Präventionsmöglichkeiten. Balingen: Spitta, 2009. 213 S.: zahlr. Ill., graph. Darst.

Redecker J, Vogt P. Was gibt es neues in der Handchirurgie? In: Meßmer K. [Hrsg.]: Was gibt es Neues in der Chirurgie?: Jahresband 2009. Heidelberg: ecomed-Verl.-Ges, 2009. S.319-324 (Was gibt es Neues in der Chirurgie?; [11.2008])

Samii M, Hore N, Herold C, Safavi-Abbasi S, Samii A. Complications and Cranial Nerve Rehabilitation. In: Bambakidis NC. [Hrsg.]: Surgery of the cerebellopontine angle. Shelton: Decker, 2009. S.187-198

Samii M, Safavi-Abbasi S, Herold C, Samii A. Congenital Rest Lesions and Rare Tumors. In: Bambakidis NC. [Hrsg.]: Surgery of the cerebellopontine angle. Shelton: Decker, 2009. S.271-286

Vogt PM, Niederbichler A, Jokuszies A. Steigbügelplastik. Tuttlingen: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, 2009. (Äskulap-Akademie)

Abstracts

2009 wurden 147 Abstracts publiziert.

Promotionen

Claes, Juliane (Dr. med.): Einfluss des Matrixmetalloproteinaseninhibitors BB-94 auf die Wundkontraktion der Haut. (Otto-von-Guericke Universität, Betreuung Fr. Dr. med. Dr. phil. Ursula Mirastschijski)

Master

Coger, Vincent (M.Sc.): Tissue engineering von langstreckigen Sehnen mittels einer Kombinationsmatrix aus Collagen und Spinnenseide

Stipendien

Mirastschijski, Ursula (Dr. med. Dr. phil.): Habilitationsstipendium, Gleichstellungsbüro, MHH

Knobloch, Karsten (Dr. med.): Reisestipendium der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie zum Jahreskongress des American College of Surgeons (ACS) in Chicago

Wendt, Hanna: StrucMed Programm MHH

Mutig, Natalie: StrucMed Programm MHH

Radtke, Christine (Dr. med.): Fellow der Volkswagenstiftung

Menger, Björn: Stipendiat der DGOU Summerschool 2009

Adiguna, Hermawan (Dr. med.): Untung Terus Sejahtera, Electro Static Powder Coating, Bogor/Indonesien

Alkhalaf, Hani Mohammed (Dr. med.): Regierung Saudi-Arabien

Al Shiblack, Morad: Universität Al-Baath, Syrien

Aziz, Hasan: Regierung Saudi-Arabien

Väliyeva, Gülschän: Regierung Aserbaidschan

Wissenschaftspreise

Altintas, Mehmet Ali (Dr. med.): Hartmannpreis: Simultane in vivo Untersuchung der Mikrozirkulation und Histomorphologie mit der Konfokalen-Laser-Scanning Mikroskopie zur Wirkung spezifischer Kompressionsbehandlungen und klassischer sowie hydroaktiver Wundauflagen

Aust. Matthias (Dr. med.): CICATRIX-Studienpreis zur Unterstützung von Forschung an Brandverletztenzentren

Knobloch, Karsten (Dr. med.): Golden Hour Scientific Award for Excellence in Clinical Research Immediate hemodynamic changes following betablockade in preclinical thoracic pain using USCOM in HEMS, San Antonio, TX, USA

Radtke, Christine (Dr. med.): Hardesty Award, 54th Meeting Plasic Surgery Research Council (PSRC), May 27th-30th, University of Pittsburgh, USA

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Vogt, Peter (Univ. Prof. Dr. med.): Fachgutachter Gremien Internationaler Fachgutachter der Akademischen Berufungen an der Universität Leuven, Amsterdam, Boston (jeweils Plastische Chirurgie Mitglied nationaler universitärer Berufungsausschüsse Lifetime (visiting) Professor of Plastic Surgery (University of Belgrade) Fachgutachter Zeitschriften International Journal of Molecular Medicine, Tissue Engineering, Wound Repair and Regeneration, Current Molecular Medicine, Der Chirurg, Der Unfallchirurg Cell Proliferation World Journal of Surgical Oncology, Journal of Biomedical Materials Research MBC Journal Herausgeberschaften Herausgeber GMS Verbrennungsmedizin European Journal of Wound and Burns Management Online Journal Medical Equipment Insides Editorial Board Der Unfallchirurg und European Trauma Surgery Mitgliedschaften wissenschaftliche Gesellschaften Präsident der Dtsch. Ges. f. Wundheilung und Wundbehandlung (DGFW e.V.) Beirat der Deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin; Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen; Vorstandsmitglied in der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie; Secretary der European Burns Association National Delegate der International Society of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Forschungsverbünde Transdisziplinärer SFB in Zusammenarbeit der medizinischen Hochschule Hannover, der Leibniz Universität Hannover und der Tierärztlichen Hochschule Hannover; SFB TR37

Rennekampff, Hans-Oliver (Univ. Prof. Dr. med.): Fachgutachter Gremien Fachberater des IMPP für den Bereich Plastische Chirurgie Wissenschaftlicher Beirat, REGiNA Gesundheitsregionen der Zukunft Neckar, Alb Stuttgart BMBF Mitglied der Lenkungskommission „ Aktion saubere Hände" an der MHH Fachberater der Feuerwehr Bereich Hannover Mitglied in der Gerätebeschaffungskommission EGi der MHH Organisation Jahreskongress der DGPRÄC 2009 Mitglied von Promotionskommissionen Fachgutachter Zeitschriften Archives of Dermatological Research Tissue Engineering J Burn Care Research (editorial board) Eplasty(früher J of Burns and Wounds) (editorial board) Burns Experimental Dermatology Handchirurgie Mikrochirurgie Plastische Chirurgie (wissenschaftlicher Beirat) Annals of Plastic Surgery Herausgeberschaften Pallua, Rennekampff, Krupp: Plastische Chirurgie, Ecomed Verlag, Landsberg Mitgliedschaften wissenschaftliche Gesellschaften Schatzmeister im Vorstand: Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin Deutsche Gesellschaft für Chirurgie Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (vormals Vereinigung der Deutschen Plastischen Chirurgen) American Burn Association

Knobloch, Karsten (PD Dr. med.): Fachgutachter Gremien Sheffield University Charity Trust Arthritis Research Campaign, United Kingdom Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie im Sport (GOTS), München, 2009 European Plastic Surgery Research Council (EPSRC) Hamburg, 2009 Fachgutachter Zeitschriften New England Journal of Medicine Journal of Reconstructive Microsurgery Plastic Reconstructive Surgery Journal of Physiology Principal reviewer: American Journal of Sports Medicine Vaccine Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy´ 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, Eur J Cardiothoracic Surgery Sportverletzung Sportschaden Wissenschaftlicher Beirat Zeitschrift Sportorthopädie Sporttraumatologie der Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin (GOTS) Air Medical Journal British Journal of Sports Medicine Open Sports Medicine Journal Clinical Medicine: Trauma and Intensive Medicine Plastic Surgery International Mitgliedschaften wissenschaftliche Gesellschaften Vorstandsmitglied: International board member-at-large, Air Medical Physician Association (AMPA) Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP) International Society for Mountain Medicine Gesellschaft für Sportorthopädie und –traumatolgie (GOTS) Federation Internationale du sports medicine (FIMS) Arbeitsgemeinschaft Arthroskopie (AGA) Air Medical Physician Association (AMPA) Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCh) American College of Sports Medicine (ACSM) International Foot & Ankle Biomechanics Community (i-FAB.org) Deutsche Arbeitsgemeinschaft Mikrochirurgie (DAM) Plastic Surgery Research Council (PSRC) Deutsche Gesellschaft für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie (DGPRÄC)

Redeker, Jörn (Dr. med.): Mitgliedschaften wissenschaftliche Gesellschaften: DGPRÄC DGH DGFW

Meyer-Marcotty, Max (Dr.med.): Mitgliedschaften wissenschaftliche Gesellschaften: DGPRÄC DGCH DGS

Reimers, Kerstin (Dr. rer. nat.): Fachgutachter Gremien Sander Stiftung Combined meeting of the European Society of Gene and Cell Therapy, the German Society of Gene Therapy, and the German Society for Stem Cell Research Fachgutachter Zeitschriften Cell Proliferation Journal of Comparative Physiology Comparative Biochemistry and Physiology, International Journal of Biochemistry and Cell Biology, Advances in Biochemical Engineering. Journal of Biomedical Materials Research Frontiers in Evolution Acta Biophysica Biochimica Sinica Apoptosis Cellular and Molecular Life Sciences Biochimica Biophysica Acta Molecular and Cellular Biology

Altintas, Mehmet Ali (Dr. med.): Fachgutachter Zeitschriften Clinical and experimental Dermatology Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology

Allmeling, Christina: Fachgutachter Zeitschriften International Journal of Molecular Sciences Mitgliedschaften wissenschaftliche Gesellschaften Deutsche Gesellschaft für Herpetologie und Terrarienkunde e.V. AG Urodela-Ambystoma Register

Aust, Matthias (Dr. med.): Herausgeberschaften Fachbeirat DERM

Gohritz, Andreas (Dr.med.): Fachgutachter Gremien FESSH (Council member) Fachgutachter Zeitschriften BURNS J Hand Surg (European) Mitgliedschaften wissenschaftliche Gesellschaften Council member of Federation of the European Societies of Surgery of the Hand (FESSH) – Historian, Junior Archivar, Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Ästhetischen und Rekonstruktiven Chirurgen

Heckmann, Andreas (Dr.med.): Mitgliedschaften wissenschaftliche Gesellschaften DGPRAEC

Herold, Christian (Dr.med.): Mitgliedschaften wissenschaftliche Gesellschaften DGPRAEC

Menger, Björn: Mitgliedschaften wissenschaftliche Gesellschaften Gründungsmitglied des European Plastic Surgery Research Council, Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundtherapie

Mirastschijski, Ursula (Dr.med. Dr. phil): Fachgutachter Zeitschriften Tissue engineering Mitgliedschaften wissenschaftliche Gesellschaften European Tissue Repair Society

Niederbichler, Andreas (Dr.med.): Fachgutachter Gremien Leitlinienkoordinator „Lokaltherapie chronischer Wunden", S3-Leitlinie, Deutsche Gesellschaft für Wundbehandlung (DGfW) Fachgutachter Zeitschriften Annals of Surgery Burns Journal of Surgical Research Mitgliedschaften wissenschaftliche Gesellschaften DGPRÄC DGC ABA NYAS Shock Society DGfW

Radtke, Christine (Dr.med.): Fachgutachter Zeitschriften Stem Cells and Development Brain Research Forschungsverbünde: Neurodegeneration und Neuroregeneration Forschergruppe der DFG FOR 1103 Mitgliedschaften wissenschaftliche Gesellschaften Society of Neuroscience, American Burn Society Deutsche Gesellschaft für Chirurgie Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgie European Plastic Surgery Research Council

Weyand, Birgit (Dr.med.): Fachgutachter Zeitschriften Journal of Regenerative Medicine Mitgliedschaften wissenschaftliche Gesellschaften DGPRÄC DGCH

Patente

Vogt, Peter (Prof. Dr.); Menger, Björn; Reimers, Kerstin (Dr. rer.nat.):Sequenzierung und Darstellung der Amphibien-Lipoxygenasen zum therapeutischen Einsatz im Rahmen von regenerativen Therapien insbesondere der Wundtherapie, des Tissue engineering und der Narbenkonditionierung

Klinik für Orthopädie (Annastift)

Direktor: Prof. Dr. med. Henning Windhagen
Tel.: 0511 / 5354-340 • E-Mail: henning.windhagen@ddh-gruppe.de • www.orthopaedie-mhh.de

Forschungsprofil

Die Forschungsaktivitäten der Orthopädischen Klinik konzentrieren sich auf die In-vitro- und In-vivo-Gelenkkinematik, die computerassistierte Navigation, die Verbesserung und Weiterentwicklung minimalinvasiver Operationstechniken sowie die Untersuchung neuer Implantate und Biomaterialien. Die Orthopädische Klinik ist seit dem Jahr 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 Materialprüfmaschinen, einem Roboter mit serieller Kinematik, Gelenkkinematoren, biomechanischen In-vivo- und In-vitro-Messsystemen, Arbeitsplätzen für die Präparation sowie Softwareprogrammen zur Simulation von In-vivo-Belastungen und zur Erstellung von Knochenmodellen aus CT-Daten. 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 Technischen Universität 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 Endoprothesen-Migrationsforschung 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

Analyse des zementfreien Oberflächenersatzes der Hüfte mittels nondestruktiver und destruktiver Methoden

Einleitung

Beim Oberflächenersatz an der Hüfte hat sich eine Hybridfixierung mit zementfreier Pfanne und zementierter femoraler Komponente in Kombination mit einer Metall-Metall-Gleitpaarung durchgesetzt [1-6]. Trotz großer Fortschritte in der Implantationstechnik und bei den verwendeten Materialien berichten einige Autoren von erhöhten Komplikationsraten nach einem Oberflächenersatz im Vergleich zum konventionellen Gelenkersatz. In der aktuellen Literatur postulieren Autoren, dass der Oberflächenersatz mittlerweile vergleichbar gute Ergebnisse erziele, wie die konventionelle Hüftendoprothetik, allerdings mit einem sehr speziellen Komplikationsspektrum [2; 3; 5; 7-15].

Komplikationen treten unter anderem durch das Zementieren der femoralen Komponente auf. Der Knochenzement kann zu Hitzeschäden am Knochen, Nekrosen durch Zementpenetration in die Spongiosa und zur Lockerung der Kopfkappe durch „Stress-Shielding" führen [12-17]. Aus diesem Grund wählten einige Zentren die zementfreie Verankerung der Kopfkappen, die jedoch ein kraftvolleres Aufschlagen voraussetzen, um einen „Press-Fit"-Effekt zu erzielen [11; 18; 19].

Generell wird jedoch diskutiert, ob es beim Aufschlagen der Kopfkappe zu Mikrofrakturen des spongiös präparierten Hüftkopfes kommen kann, die für ein späteres Versagen verantwortlich sind (Abb. 1).

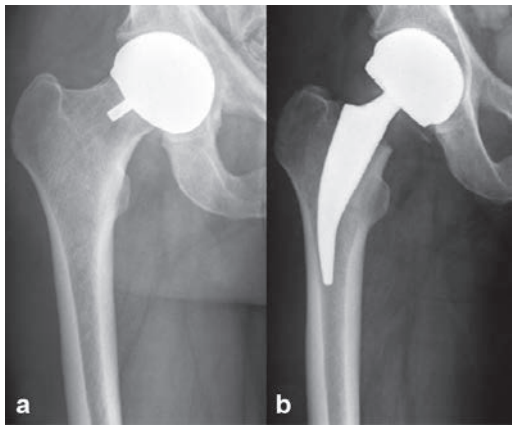


Abb. 1: Verfahrenswechsel auf eine Kurzschaftprothese (b) bei einem jungen Patienten, der plötzlich stärkste Schmerzen ohne Trauma mehrere Wochen postoperativ aus völliger Beschwerdefreiheit heraus verspürte. Bei genauer Betrachtung erkennt man ein Abkippen des Führungsstiftes, was als minimale Dislokation der Kopfkappe zu werten ist. Intraoperativ ließ sich kein Korrelat zu der eindrücklichen Klinik finden.

Die Arbeitsgruppe um MORLOCK et al. identifizierte quer verlaufende Kallusformationen - im Sinne von Pseudarthrosen [13; 14]. Die Gruppe vermutete, dass diese durch Trabekelbrüche bei der Operation verursacht wurden. Im weiteren Verlauf wurden als ein Grund des Frühversagens der Prothese Schenkelhalsfrakturen am Übergang des Implantats zum Schenkelhals beobachtet. In der Arbeit von MORLOCK et al. wurden ausschließlich zementierte Kopfkappen untersucht. Die Gruppe beurteilte den Zementmantel, fand pseudarthrotische Areale sowie Zeichen einer avaskulären Knochennekrose. Mit dem vorgestellten Projekt sollte geklärt werden, ob in einem Ex-vivo-Modell Frakturen beim Aufschlagen der zementfreien Kopfkappe Frakturen der präparierten Spongiosa entstehen.

Methodik

Nach Ausschluss von Knochenpathologien wurden von 10 Spendern des anatomischen Institutes der Medizinischen Hochschule Hannover 20 paarige alkoholfixierte proximale Femura entnommen und nach dem OP-Manual für die Aufnahme einer zementfreien Kopfkappe (ESKA BS, Lübeck) präpariert. Aus einer Kopfkappe wurde für diese Studie eine aufklappbare Binnengeometrie konstruiert, die ein atraumatisches Entfernen erlaubt (Abb. 2)

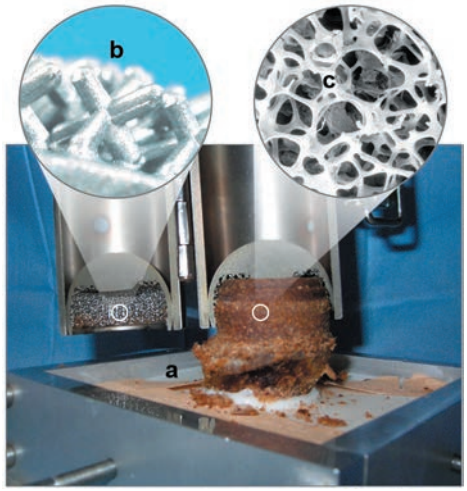


Abb. 2: a) Aufklappbare Binnengeometrie der Kopfkappe direkt nach dem Aufschlagen auf einen Hüftkopf. Makroskopisch ist keine Fraktur ersichtlich. b) Die dreidimensionale Hexapodenstruktur, aus einer Kobalt-Chrom-Molybdän-Legierung gefertigt, ist der knöchernen Spongiosastruktur (c) angepasst. Sie soll eine Vaskularisierung des Knochens innerhalb der Struktur ermöglichen. Die interkonnektierbare Oberfläche ist technisch vorgegeben und reproduzierbar. Struktur und Implantatkern werden als homogener Guss in einem Stück hergestellt. Nach primärer „Press-Fit"-Fixation des Implantats, soll die sekundäre Stabilität durch knöcherne Integration erreicht werden.

Bei neun Hüftköpfen erfolgte das Aufschlagen der aufklappbaren Kopfkappe per Hand mit 20 kräftigen Hammerschlägen. Bei neun weiteren wurde die Kopfkappe mit 20 definierten Impulsen eines selbst konstruierten Impulsgebers mit 4,5 Kilonewton (kN) aufgebracht. Ein verbliebener Hüftkopf diente als Frakturmodell, bei dem mit Hilfe eines Meißels eine Fraktur bewusst gesetzt wurde, ein weiterer diente als Kontrolle ohne Manipulation. In einem Mikro-Computertomographen (µCT) (XtremeCT®, SCANCO Medical, Zürich/Schweiz) wurden vor und nach der Impaktierung axiale Schichtaufnahmen der Hüftköpfe in einer festgelegten „Region of Interest" (ROI) angefertigt. In einer Haltevorrichtung wurden die Hüftköpfe reproduzierbar positioniert (Abb. 3).

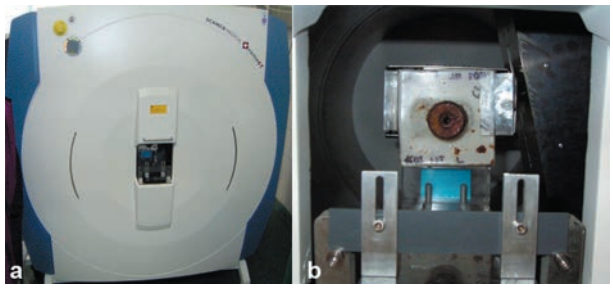


Abb. 3: a) Das µ-CT-Gerät (XtremeCT®, SCANCO Medical, Schweiz) mit einer Auflösung von 4,2 Linienpaare/mm und eine maximale Voxelgröße von 41 µm. In einer Haltevorrichtung (b) wurden die Hüftköpfe reproduzierbar positioniert.

Es erfolgte der schichtweise Vergleich der CT-Datensätze vor und nach der Impaktierung, um Veränderungen der Trabekelstruktur im Sinne einer Serie von Trabekelfrakturen im Vergleich zum Vor-CT zu finden. Da nach genauester Auswertung der Daten keine Anzeichen von Frakturen oder Trabekelschäden gefunden wurden, hat die Arbeitsgruppe entschieden, die Daten einer weiteren quantitativen Analyse zu unterziehen (Abb. 4).

In Zusammenarbeit mit der Firma SCANCO Medical, Zürich/Schweiz erfolgte die Segmentierung der Daten und eine Registrierung der generierten dreidimensionalen Oberflächennetze. Hierzu wurde gemeinsam eine Software entwickelt, die es ermöglicht, die Übereinstimmung von Voxeln vor und nach Installation der Kopfkappe zu messen und darzustellen. Mit der Software war eine quantitative und qualitative Messung des verursachten Schadens bzw. einer Fraktur möglich.

Ergebnisse

Die aufklappbare Kopfkappe konnte ohne makroskopische Schäden vom Knochen entfernt werden. Die durchschnitt-

lichen Einschlagkräfte betrugen 3,6 Kilonewton (kN) mit dem Impaktor und 6,3 kN per Hand. Zwischen den beiden Einschlagmethoden konnten keine signifikanten Unterschiede in der Menge der beschädigten Trabekel gefunden werden. Bei manueller Implantation war die Voxelübereinstimmung 79,4 % (Standardabweichung 3,9 %) und 79,7 % (Standardabweichung 3,7 %) bei Implantation mit dem Impaktor. Der kumulative Trabekelschaden ist die Summe aus Abscherung und Zusammendrücken von Trabekeln.

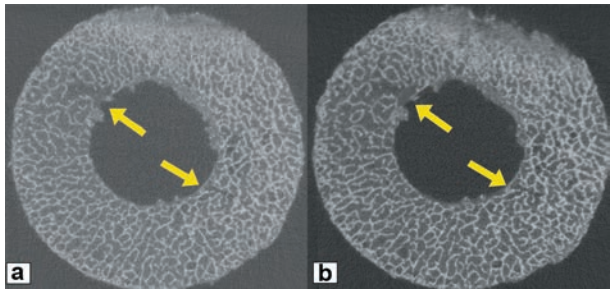


Abb. 4: a) zeigt eine Schicht knapp unterhalb der kranialen Schnittkante nach der Impaktierung per Hand. Im Bereich der Pfeile sind frakturverdächtige Areale auszumachen. Die Trabekel erscheinen dort unregelmäßig und zum Teil seriell unterbrochen. Die Abbildung b zeigt die gleiche Schicht vor der Impaktierung. Es zeigen sich die gleichen Unregelmäßigkeiten und Unterbrechungen in der Trabekelstruktur.

Die Voxelabweichungen waren homogen über die Oberfläche der Prüfkörper verteilt, was in Zusammenschau mit der qualitativen dreidimensionalen Analyse ein Auftreten von Frakturen bei den Proben unwahrscheinlich machte. Bei Schnitten durch das Volumen konnte keine Trabekelabweichung gefunden werden. Bei keiner der Proben waren in der quantitativen und qualitativen Auswertung durch die dreidimensionale Registrierungstechnik nach Impaktierung Frakturen erkennbar (Abb. 5). Somit scheint die zur Implantation verwendete zementfreien Kopfkappe - weder per Hand, noch mit definierten 4,5 kN - zu Frakturen des spongiös präparierten Hüftkopfes zu führen.

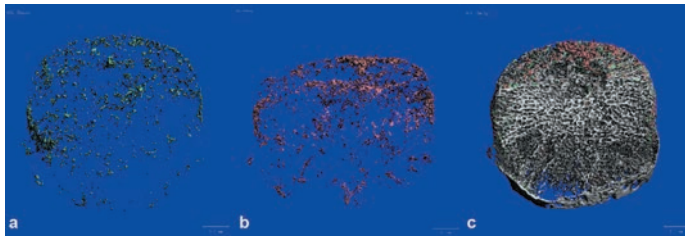


Abb. 5: Hüftkopf nach Registrierung der CT-Datensätze. Eine volle Übereinstimmung wird weiß dargestellt. Rote oder blaue Areale zeigen die durch das Aufschlagen des Implantats verlagerten Voxel bzw. Trabekel. Bis auf Unregelmäßigkeiten in der Registrierung sind keine strukturellen Abweichungen festzustellen.

Diskussion und Ausblick

Bezogen auf die zementfreie Kopfkappe wiederspricht diese Studie der bereits beschriebenen Retrievalanalyse von MORLOCK et al. [13; 14]. Entgegen ihrer Vermutung konnten trotz hoher Einschlagkraft keine Frakturen im Sinne eines „Worst-Case-Szenarios" gefunden werden. Die Erkenntnisse dieser Studie werden zum Teil von anderen Arbeitsgruppen gestützt, die vor allem in Finite-Elemente-Analysen zeigen konnten, dass die Implantationskräfte überschätzt werden [20]. Mit der entwickelten Methodik ist es nun möglich, präzise Veränderungen des Knochens in vitro (Frakturen) sowie in vivo (z. B. Knochenheilungen im Kleintiermodell) abzubilden und genau zu messen. Die Studie hat weiterhin gezeigt, wie wenig die Vorgänge innerhalb einer Kopfkappe verstanden werden. Zu zementierten Kopfkappen gibt es Studien, die vor allem Hitzenekrosen und einen überhöhten intrakapitalen Druck für ein Frühversagen der operativen Versorgung verantwortlich machen [14; 16; 17; 21]. Abgesehen von der hier vorgestellten Arbeit sind in der Literatur keine Studien zu Vorgängen innerhalb des zementfreien Oberflächenersatzes zu finden.

Aus diesem Grund wird erstmalig eine Versagensanalyse eines zementfreien Oberflächenersatzes in Form einer experimentellen Retrievalanalyse mit dem Schwerpunkt des „Imaging" durchgeführt. Hierzu wird zuerst eine spezielle nondestruktive computertomographische Untersuchung erfolgen, gefolgt von einer destruktiven histologischen Untersuchung der Proben.

Es soll beantwortet werden ob sich in einem hochauflösenden Region-of-Interest-CT kleinste Trabekelfrakturen oder Mikrokallus darstellen lässt, der auf Mikrofrakturen durch eine überhöhte Implantationskraft schließen lässt. Lassen sich am Knochen/Implantatinterface, an der Trabekelmorphologie- und Morphometrie weitere Gründe für das Versagen des Implantats ableiten (Nekrose, bindegewebiger Umbau i.s. v. Lockerung, Low-Grade-Infekt)? Weiterhin soll untersucht werden, ob die in der vorausgegangenen Studie gewonnen Bilddaten von humanen Präparaten mit den Daten aus der hier beantragten Studie vergleichbar sind.

Bei allen Retrievals werden nach Durchführung eines Übersichtstomogramms ein ROI-Tomogramm („Region of Interest") durchgeführt (Dortmunder Initiative zur Rechnerintegrierten Fertigung (RIF) e.V.) [22]. In zonaler Einteilung soll das Vorkommen von Nekrosearealen, bindegewebigen Strukturen oder Lockerungszeichen evaluiert werden. Außerdem werden mögliche Frakturzeichen gesucht und das Alter der Frakturen geschätzt. Dies erlaubt u. a. Rückschlüsse auf die Genese der Fraktur. Die hier gewonnenen Erkenntnisse werden mit den klinischen Symptomen und den konventionellen Röntgenbildern verglichen.

Nach der mikrotomographischen Untersuchung sollen die Präparate einer eingehenden histologischen Untersuchung unterzogen werden. Die 3D-Daten der Mikrotomographien der gesamten Kopfkappen sowie die 2D-Daten der grobmorphologischen und radiologischen Befunde der Trennpräparate werden bis auf die zelluläre Ebene verfolgt, um Aussagen über die biologischen Ursachen des Kappenversagens zu erhalten. Mittels spezifischer Färbungen sollen nun verschiedene wichtige Zelltypen und Gewebsstrukturen sichtbar gemacht werden. Eine feine Differenzierung von Versagensgründen kann hier durch die Identifikation von pseudarthrotischen Arealen, bindegewebigen Strukturen, zellulären Infiltraten die auf eine infektiöse Genese schließen lassen sowie Um- und Einbauvorgängen am Knochen/Implantatinterface erfolgen.

Übergeordnetes Ziel ist es, mit Hilfe der gewonnenen Erkenntnisse dieser Arbeit die endoprothetische Versorgung des jungen Menschen bei Coxarthrose zu verbessern. Mit Hilfe der Erkenntnisse wäre an eine Weiterentwicklung der Binnenstruktur oder der gesamten Geometrie des Oberflächenersatzes zu denken.

Reference List

1. Amstutz HC, Ball ST, Le Duff MJ, Dorey FJ: Resurfacing THA for patients younger than 50 year: results of 2- to 9-year followup. Clin Orthop Relat Res 460:159, 2007

2. Buergi ML, Walter WL: Hip resurfacing arthroplasty: the Australian experience. J Arthroplasty 22(7 Suppl 3):61, 2007

3. Hing CB, Back DL, Bailey M, Young DA, Dalziel RE, Shimmin AJ: The results of primary Birmingham hip resurfacings at a mean of five years. An independent prospective review of the first 230 hips. J Bone Joint Surg Br 89(11):1431, 2007

4. Kurtz SM, Lau E, Ong K, Zhao K, Kelly M, Bozic KJ: Future Young Patient Demand for Primary and Revision Joint Replacement: National Projections from 2010 to 2030. Clin Orthop Relat Res 2009

5. Shimmin A, Beaule PE, Campbell P: Metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 90(3):637, 2008

6. Wagner H: Surface replacement arthroplasty of the hip. Clin Orthop Relat Res(134):102, 1978

7. Anglin C, Masri BA, Tonetti J, Hodgson AJ, Greidanus NV: Hip resurfacing femoral neck fracture influenced by valgus placement. Clin Orthop Relat Res 465:71, 2007

8. Beaule PE, Campbell P, Shim P: Femoral head blood flow during hip resurfacing. Clin Orthop Relat Res 456:148, 2007

9. Campbell P, Beaule PE, Ebramzadeh E, LeDuff M, De SK, Lu Z, Amstutz HC: The John Charnley Award: a study of implant failure in metal-on-metal surface arthroplasties. Clin Orthop Relat Res 453:35, 2006

10. Graves SE, Davidson D, Ingerson L, Ryan P, Griffith EC, McDermott BF, McElroy HJ, Pratt NL: The Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry. Med J Aust 180(5 Suppl):S31-S34, 2004

11. Gross TP, Liu F: Metal-on-metal hip resurfacing with an uncemented femoral component. A seven-year follow-up

study. J Bone Joint Surg Am 90 Suppl 3:32, 2008
12. Lachiewicz PF: Metal-on-metal hip resurfacing: a skeptic's view. Clin Orthop Relat Res 465:86, 2007
13. Morlock MM, Bishop N, Ruther W, Delling G, Hahn M: Biomechanical, morphological, and histological analysis of early failures in hip resurfacing arthroplasty. Proc Inst Mech Eng [H] 220(2):333, 2006
14. Morlock MM, Bishop N, Zustin J, Hahn M, Ruther W, Amling M: Modes of implant failure after hip resurfacing: morphological and wear analysis of 267 retrieval specimens. J Bone Joint Surg Am 90 Suppl 3:89, 2008
15. Ong KL, Manley MT, Kurtz SM: Have contemporary hip resurfacing designs reached maturity? A review. J Bone Joint Surg Am 90 Suppl 3:81, 2008
16. Little JP, Gray HA, Murray DW, Beard DJ, Gill HS: Thermal effects of cement mantle thickness for hip resurfacing. J Arthroplasty 23(3):454, 2008
17. Shimmin AJ, Bare J, Back DL: Complications associated with hip resurfacing arthroplasty. Orthop Clin North Am 36(2):187, ix, 2005
18. Rudert M, Gerdesmeyer L, Rechl H, Juhnke P, Gradinger R: [Resurfacing arthroplasty of the hip]. Orthopade 36(4):304, 2007
19. Wirth CJ, Gossé F: Improved implantation technique for resurfacing arthroplasty of the hip. Oper Orthop Traumatol 18(3):214, 2006
20. Hogg MC, Kohan L, Appleyard R, Gillies RM. Impaction Loads During Insertion Of Hip Resurfacing Implant: A Finite Element Study. 54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society Poster No. 1797. 2-3-2008.
Ref Type: Abstract
21. Zustin J, Sauter G, Morlock MM, Ruther W, Amling M: Association of Osteonecrosis and Failure of Hip Resurfacing Arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 2009
22. Scherzer C, Windhagen H, Nellesen J, Crostak HA, Rohn K, Witte F, Thorey F, Fehr M, Hauschild G: Comparative Structural Analysis of the Canine Femoral Head in Legg-Calvé-Perthes Disease. Veterinary Radiology & Ultrasound 50:404, 2009

Projektleitung: Lerch, Matthias (Dr. med.); Kooperationspartner: SCANCO Medical, Zürich; Dortmunder Initiative zur Rechnerintegrierten Fertigung (RIF) e.V. Dortmund; Förderung: DFG (SFB 599)

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

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, Nieders. Vorab

Biomechanical investigation of the Promos Reverse Shoulder Prosthesis

Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Förderung: Nieders. Vorab

Biomechanische Charakterisierung von porösen Trägermaterialien für den Einsatz in einem Mechano-Bioreaktor

Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Förderung: Klinik für Unfallchirurgie (UCH), MHH

Biomechanische In-vivo-Testung von Knorpelersatzmaterialien am Kniegelenk im Vergleich mit dem klinischen und histologischen Behandlungsergebnis

Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Förderung: DGOOC

Biomechanischer Vergleich von verschiedenen arthroskopischen suprapektoralen LBS-Tenodesetechniken

Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH; Förderung: Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH

Biomechanische Testung von drei Rekonstruktionstechniken des posterolateralen Komplexes am Kniegelenk

Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Förderung: Klinik für Unfallchirurgie (UCH), MHH

Biomechanische Untersuchung verschiedener Sehnennahttechniken des geschlagenen Spinnenseidenfadens gegen Prolene im Schweinesehnenkonstrukt

Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Förderung: Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, MHH

DBS-Stimulation and Gait Analysis

Projektleitung: Seehaus, Frank (Dipl.-Sportwiss.); Kooperationspartner: Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie, MHH, Klinik für Neurochirurgie, MHH

Die Pfannennavigation mit dem OrthoPilot

Projektleitung: Klages, Phillip (Dr. med.)

Einfluss propriozeptiver Einlagen auf die Wirbelsäulenstatik bei leichten idiopathischen Skoliosen

Projektleitung: Daentzer, Dorothea (Dr. med.); Förderung: Industrie

Entwicklung und präklinische Testung eines autologisierten Hämodialyseshuntes

Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Förderung: Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), MHH

Experimentelle Kniestudie – Depstedt

Projektleitung: Ostermeier, Sven (PD Dr. med.); Förderung: Krankenhaus Depstedt

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 und tierexperimentelle Testung bioartifizieller Aortenklappenprothesen auf der Basis einer biologischen Klappenmatrix

Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Förderung: Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG) - MHH

Iatrogene Mikrofrakturierungen der Hüftkopfspongiosa bei Implantation der zementfreien ESKA-Kopfkappe (Typ BS, Bionik System)

Projektleitung: Lerch, Matthias (Dr. med.)

In vitro gezüchtete Meniskustransplantate zur Arthroseprophylaxe

Projektleitung: von Lewinski, Gabriela (PD Dr. med.); Förderung: Stiftung/GOTS

Klinische Nachuntersuchungsstudie nach SC-Schraubpfannenversorgung

Projektleitung: Thorey, Fritz (PD Dr. med.)

Kryokonservierung Tissue engineerter Herzklappen

Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Leibniz Institut für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO) der Abteilung für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie der MHH; Förderung: LEBAO

KTEP-Navigation bei schwerer Deformität

Projektleitung: Ostermeier, Sven (PD Dr. med.); Förderung: Industrie

KTEP-Rotation und Radiologie

Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Europäische Multicenterstudie; Förderung: Industrie

Magnesium-beschichtete Titanimplantate – Deutsch-Türkisches bilaterales Projekt

Projektleitung: Witte F (PD Dr. med.), Kaya AA; 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)

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)

Paradigm DCI - Biomechanische In-vitro-Testung einer dynamischen zervikalen Bandscheibenprothese an Schafs-Kadaver-HWS mit Roboter. Ermittlung der Parameter RoM, NZ und intradiskalen Drücken vor und nach prothetischer Versorgung

Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Paradigm Spine; Förderung: Industrie

Prä- und postoperative Bewertung der Meniskustransplantation anhand funktioneller Parameter

Projektleitung: von Lewinski, Gabriela (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Universität Gent, Belgien; Förderung: Stiftung

Reproduzierbarkeit Instrumentelle Gang-/Bewegungsanalyse

Projektleitung: Seehaus, Frank (Dipl.-Sportwiss.); Kooperationspartner: Universitätsklinik und Poliklinik für Orthopädie und Physikalische Medizin, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; Institut für Medien, Kommunikation und Sport, Department Sportwissenschaft, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Retrospektive Studie von 100 konsekutiven Hüftgelenksdysplasien Typ Crowe IV nach Hüfttotalendoprothesenimplantation

Projektleitung: Stukenborg-Colsman, Christina (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

RSA-Studie nach bei Wallis-Spacer

Projektleitung: Daentzer, Dorothea (Dr. med.); Förderung: Industrie

SFB D9 Biomimetische Keramiken

Projektleitung: Ostermeier, Sven (PD Dr. med.); Förderung: DFG (SFB 599 - TP D9)

Tensiometrische Messungen verschiedener Materialien zur Thoraxwandrekonstruktion

Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), MHH; Förderung: Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG) MHH

TExoPro – Technische Realisierung transkutaner, knochenverankerter Extremitätenprothesen zur Verbesserung der Mobilität und Sicherheit amputierter Patienten

Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Zahnärztliche Prothetik, MHH; Institut für Technische Chemie, Technische Universität Braunschweig; Institut für Konstruktion, Mikro- und Medizintechnik; Industrie; Förderung: BMBF

Validierung von Tiermodellen für die In-vitro-Testung verschiedener Wirbelsäulenimplantate

Projektleitung: Daentzer, Dorothea (Dr. med.); Förderung: HiLF MHH

Zervikaler Bandscheibenersatz

Projektleitung: Daentzer, Dorothea (Dr. med.); Förderung: Industrie

Originalpublikationen

Becher C, Heyse TJ, Kron N, Ostermeier S, Hurschler C, Schofer MD, Fuchs-Winkelmann S, Tibesku CO. Posterior stabilized TKA reduce patellofemoral contact pressure compared with cruciate retaining TKA in vitro. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2009;17(10):1159-1165

Becher C, Huber R, Thermann H, Tibesku CO, von Skrbensky G. Tibiofemoral contact mechanics with a femoral resurfacing prosthesis and a non-functional meniscus. Clin Biomech (Bristol, Avon) 2009;24(8):648-654

Bohnsack M, Bartels B, Ostermeier S, Ruhmann O, Wellmann M, Mansouri F, Hurschler C. Biomechanical stability of an arthroscopic anterior capsular shift and suture anchor repair in anterior shoulder instability: a human cadaveric shoulder model. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2009;17(12):1493-1499

Bohnsack M, Klages P, Hurschler C, Halcour A, Wilharm A, Ostermeier S, Ruhmann O, Wirth CJ. Influence of an infrapatellar fat pad edema on patellofemoral biomechanics and knee kinematics: a possible relation to the

anterior knee pain syndrome. Arch Orthop Trauma Surg 2009;129(8):1025-1030

Daentzer D, Asamoto S, Böker D. Cervical interbody fusion with a hydroxyapatite ceramic (hac)-titanium cage - Clinical and radiological results in 596 patients with soft and hard disc prolapses. J Bone Joint Surg Br 2009;91-B(SUPP_I):3-c

Daentzer D, Flörkemeier T. Conservative treatment of upper cervical spine injuries with the halo vest: an appropriate option for all patients independent of their age? J Neurosurg Spine 2009;10(6):543-550

Daentzer D, Reichwald K, Fischer J, Flörkemeier T. Vergleichende altersabhängige Analyse nach dorsaler Spondylodese der LWS. Unfallchirurg 2009;112(Suppl. 1):29

Daentzer D, Stüder D. Osteoidosteoma of the lumbar spine as a rare cause of scoliosis in an adolescent - diagnostics, therapy and outcome. Eur Spine J 2009;18(11):1722

Feyerabend F, Fischer J, Holtz J, Witte F, Willumeit R, Drucker H, Vogt C, Hort N. Evaluation of short-term effects of rare earth and other elements used in magnesium alloys on primary cells and cell lines. Acta Biomater 2009;DOI: 10.1016/j.actbio.2009.09.024

Franz D, Windolf J, Siebert CH, Roeder N. Orthopedic and trauma surgery in the German-DRG-System 2009. Unfallchirurg 2009;112(1):84-90

Gruhl S, Witte F, Vogt J, Vogt C. Determination of concentration gradients in bone tissue generated by a biologically degradable magnesium implant. J Anal At Spectrom 2009;24(2):181-188

Haasper C, Colditz M, Budde S, Hesse E, Tschernig T, Frink M, Krettek C, Hurschler C, Jagodzinski M. Perfusion and cyclic compression of mesenchymal cell-loaded and clinically applicable osteochondral grafts. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2009;17(11):1384-1392

Hort N, Huang Y, Fechner D, Stormer M, Blawert C, Witte F, Vogt C, Drucker H, Willumeit R, Kainer KU, Feyerabend F. Magnesium alloys as implant materials - Principles of property design for Mg-RE alloys. Acta Biomater 2009;DOI: 10.1016/j.actbio.2009.09.010

Lerch M, Olender G, von der Höh N, Thorey F, von Lewinski G, Meyer-Lindenberg A, Windhagen H, Hurschler C. Ex-vivo-µCT-Untersuchungen zu möglichen Mikrofrakturierungen des Hüftkopfs bei der Implantation eines zementfreien Oberflächenersatzes am Hüftgelenk. Z Orthop Unfall 2009;147(6):716-720

Lerch M, Thorey F, von Lewinski G, Klages P, Wirth CJ, Windhagen H. An alternative treatment method to restore limb-length discrepancy in osteoarthritis with high congenital hip dislocation. Arch Orthop Trauma Surg 2009;129(12):1593-1599

Lerch M, Thorey F, Windhagen H. Extensive Trochanteric Osteotomies vs. Perioperative Femoral Fractures During Stem Removal in Revision Tha. J Bone Joint Surg Br 2009;91-B(Suppl. 1):174

Lerch M. Oberflächenersatz des Hüftgelenks - neu ist nicht immer besser. Z Orthop Unfall 2009;147(2):143

Meller R, Schiborra F, Brandes G, Knobloch K, Tschernig T, Hankemeier S, Haasper C, Schmiedl A, Jagodzinski M, Krettek C, Willbold E. Postnatal maturation of tendon, cruciate ligament, meniscus and articular cartilage: a histological study in sheep. Ann Anat 2009;191(6):575-585

Miltner O, Hagemann L, Ristan S, Siebert CH. Therapiemöglichkeiten bei traumatischen Knorpelschäden. Med Monatsschr Pharm 2009;32(2):57-62

Müller B, Deyhle H, Fierz FC, Irsen SH, Yoon JY, Mushkolaj S, Boss O, Vorndran E, Gbureck U, Degistirici Ö, Thie M, Leukers B, Beckmann F, Witte F. Bio-mimetic hollow scaffolds for long bone replacement. Proceedings of SPIE 2009;7401:74010D-74010D-13

Neddermann A, Willbold E, Witte F, Hurschler C, Hankemeier S, Stübig T, Hesse E, Fehr M, Krettek C, Meller R. Tunnel widening after anterior cruciate ligament reconstruction: an experimental study in sheep. Am J Sports Med 2009;37(8):1609-1617

Ostermeier S, Bohnsack M, Hurschler C, Stukenborg-Colsman C. A rotating inlay decreases contact pressure on inlay post after posterior cruciate substituting total knee arthroplasty. Clin Biomech (Bristol, Avon) 2009;24(5):446-450

Ostermeier S. Auswirkungen von Krafttraining auf den Gelenkknorpel. Unfallchirurg 2009;112(4):386-389

Radtke K, Becher C, Noll Y, Ostermeier S. Effect of limb rotation on radiographic alignment in total knee arthroplasties. Arch Orthop Trauma Surg 2010;130(4):451-457

Scherzer C, Windhagen H, Nellesen J, Crostack HA, Rohn K, Witte F, Thorey F, Fehr M, Hauschild G. Comparative structural analysis of the canine femoral head in Legg-Calve-Perthes disease. Vet Radiol Ultrasound 2009;50(4):404-411

Seehaus F, Emmerich J, Kaptein BL, Windhagen H, Hurschler C. Experimental analysis of Model-Based Roentgen Stereophotogrammetric Analysis (MBRSA) on four typical prosthesis components. J Biomech Eng 2009;131(4):041004

Thorey F, Bruenger J, Windhagen H, Witte F. Muscle response to leg lengthening during distraction osteogenesis. J Orthop Res 2009;27(4):483-488

Thorey F, Flörkemeier T, Wellmann M, Windhagen H. Comparison of a manual and motorized stiffness meter to quantify bone regeneration in distraction osteogenesis. Technol Health Care 2009;17(5-6):369-375

Thorey F, Klages P, Lerch M, Flörkemeier T, Windhagen H, von Lewinski G. Cup positioning in primary total hip arthroplasty using an imageless navigation device: is there a learning curve? Orthopedics 2009;32(10 Suppl):14-17

Thorey F, Lerch M, Kiel H, von Lewinski G, Windhagen H. The Uncemented Primary Bicontact Stem in Revision Total Hip Arthroplasty. J Bone Joint Surg Br 2009;91-B(SUPP_I):173-b

Voigt C, Hurschler C, Rech L, Vosshenrich R, Lill H. Additive fiber-cerclages in proximal humeral fractures stabilized by locking plates. Acta Orthop 2009;1-7

Wellmann M, Kempka JP, Schanz S, Zantop T, Waizy H, Raschke MJ, Petersen W. Coracoclavicular ligament reconstruction: biomechanical comparison of tendon graft repairs to a synthetic double bundle augmentation. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2009;17(5):521-528

Wellmann M, Petersen W, Zantop T, Herbort M, Kobbe P, Raschke MJ, Hurschler C. Open shoulder repair of osseous glenoid defects: biomechanical effectiveness of the Latarjet procedure versus a contoured structural bone graft. Am J Sports Med 2009;37(1):87-94

Wellmann M, Wiebringhaus P, Lodde I, Waizy H, Becher C, Raschke MJ, Petersen W. Biomechanical evaluation of a single-row versus double-row repair for complete subscapularis tears. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2009;17(12):1477-1484

Witte F, Fischer J, Nellesen J, Vogt C, Vogt J, Donath T, Beckmann F. In vivo corrosion and corrosion protection of magnesium alloy LAE442. Acta Biomater 2009;DOI: 10.1016/j.actbio.2009.10.012

Buchbeiträge, Monografien

Siebert CH. Basketball. In: Engelhardt M, Albrecht S. [Hrsg.]: Sportverletzungen: Diagnose, Management und Begleitmaßnahmen. 2., überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2009. S.515-522

Windhagen H, Flörkemeier T. Komplikationen bei Korrekturosteotomien. In: Baraliakos Xenofon. [Hrsg.]: Komplikationen in Orthopädie und Unfallchirurgie: vermeiden - erkennen - behandlen; 179 Tabellen. Stuttgart: Thieme, 2010. S.305-318

Abstracts

2009 wurden 45 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Thorey, Fritz (PD Dr. med.): Quantifizierung der Osteointegration von Titanimplantaten nach Oberflächenfunktionalisierung mit rekombinanten humanen Bone-Morphogenetic-Protein-2 (rhBMP-2).

Witte, Frank (PD Dr. med.): Magnesium und seine Legierungen als biodegradable Implantatmaterialien.

Promotionen

Klages, Phillip (Dr. med.): Die Bedeutung eines Ödems des Hoffaschen Fettkörpers für die Biomechanik und Biokinematik des humanen Kniegelenks in Zusammenhang mit dem vorderen Knieschmerzsyndrom.

Bachelor

Sukau, Andreas: Sufficiency of a single Reverse Engineering surface model of a prosthesis for clinical evaluation of in vivo migration.

Stipendien

Stukenborg-Colsman, Christina (Prof. Dr. med.): Patellofemorales Fellowship der ISAKO 2007–2009.

Paul Shin, Frank Petraglia: DAAD-RICE, Summer-Students aus University of Pittsburgh (PA, USA) im Rahmen des DAAD-Rice-Programm.

Wissenschaftspreise

Witte, Frank (PD Dr. med.): BMBF Innovationspreis in der Medizintechnik

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. Vorstandsmitglied Association of Orthopaedic Research (AFOR). 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). Stellv. Vorsitzender des Regionalen Kooperativen Rheumazentrums Hannover. Ausgewiesener Ausbilder für „Minimal-invasive Hüftoperation" und „Hüft-Navigation" der Aesculap Academy.

Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.): Gutachter Journal of Biomechanics, Clinical Orthopaedics and Related Research (CORR), Annals of Biomedical Engineering, Clinical Biomechanics, BMC Muskuloskeletal 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 Journal Operative Orthopädie und Traumatologie, Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy (KSSTA). Wissenschaftliche Leitung Operationskurs Sehnenchirurgie – DAF-Zertifikat Fußchirurgie. Wissenschaftliche Leitung Operationskurs Primäre Knieendoprothetik und Weichteilbalancing in Kooperation mit Stryker Europe (EMEA).

Witte, Frank (Dr. med.): Gutachter 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 Comittee der International Bone Research Association (IBRA). Vorstandsmitglied der European Young Society for Biomaterials (ESB). Arbeitskreisleiter „Magnesium-BIO-Werkstoffe" der Deutschen Gesellschaft für Materialkunde (DGM). Global Site Coordinator des NSF-Engineering Reseach Center for Revolutionizing Metallic Biomaterials. Adjunct Professor for Bioengineering, North Carolina A&T State University, Greensboro, NC, USA. Adjunct Professor for Bioengineering, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA.

von Lewinski, Gabriela (PD Dr. med.): Gutachter American Journal Sports Medicine, Knee Surgery Sport Traumatology Arthroscopy (KSSTA), Clinical Orthopaedics and Related Research (CORR), Journal of Biomechanics. Ausgewiesene Ausbilderin für „Minimal-invasive Hüftoperation" und „Hüft-Navigation" der Aesculap Academy.

Ostermeier, Sven (PD Dr. med.): Gutachter 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 (PD Dr. med.): Gutachter 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). Ausgewiesener Ausbilder für „Minimal-invasive Hüftoperation" und „Hüft-Navigation" der Aesculap Academy.

Becher, Christoph (Dr. med.): Gutachter 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).

Patente

Richter, Berna (Dipl.-Ing.), Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.), Ostermeier, Sven (PD Dr. med.): Knee Joint Prosthesis and Related Method (09009032.5-2310)

Klinik für Unfallchirurgie

Direktor: Prof. Dr. Christian Krettek, FRACS
Tel.: 0511 / 532-2050 • E-Mail: krettek.christian@mh-hannover.de • http://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 Polytrauma-, Schock- und Sepsisforschung evaluiert sowohl in diversen Tiermodellen ber auch klinisch die Relevanz unterschiedlicher Parameter des Immunsystems und der genetischen Prädisposition für systemische Komplikationen nach Polytrauma und hämorrhagischem Schock. In etablierten Tiermodellen von Sepsis, hämorrhagischem Schock und Polytrauma werden Grundlagen der Pathophysiologie und der Bedeutung solch klinisch zu evaluierenden Faktoren des angeborenen Immunsystems erforscht. Ebenso werden Therapiestrategien erarbeitet und überprüft.

Die Arbeitsgruppe Computerassistierte Chirurgie und Robotik implementiert Verfahren zur verbesserten intraoperativen Bildgebung mit navigations- und robotikgestützten Verfahren in den chirurgischen Alltag und beschäftigt sich mit robotergesteuerten Frakturrepositionen 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 Arbeitsgruppe Tissue Engineering beschäftigt 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 Arbeitsgruppen Biomechanik, Sporttraumatologie, Wirbelsäulenverletzungen, Becken und Hüftverletzungen, Knochentumoren, und Rheuma- und Handchirurgie sowie Fußchirurgie widmen sich spezifischen klinischen und experimentellen Fragesellungen 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

Roboterassistierte Frakturversorgung langer Röhrenknochen

Die minimal-invasive Frakturversorgung im Bereich der langen Röhrenknochen hat sich in den letzten Jahren als Standardverfahren entwickelt. Minimal-invasiv bedeutet hierbei, eine direkte Eröffnung der Fraktur zu vermeiden und eine geschlossene Reposition bei intaktem Weichteilmantel durchzuführen. Die Stabilisierung erfolgt durch ein intramedulläres (Nagel) oder extramedulläres (Platte) Implantat, welches frakturfern eingeschoben wird. Durch dieses Verfahren wird die Biologie im Frakturgebiet nur gering gestört. Eine verbesserte Frakturheilung und ein erniedrigtes Infektionsrisiko sind die Folge.

Die minimal-invasive Osteosynthese birgt jedoch auch Probleme. Durch den fehlenden direkten Zugang zur Fraktur

ist die Reposition deutlich erschwert. Die Weichteilspannung steht hier der ungehinderten Reposition entgegen. Durch die fehlende direkte Visualisierung ist der Operateur auf indirekte Techniken angewiesen. Intraoperativ wird hierzu hauptsächlich die Fluoroskopie genutzt. Diese bietet jedoch nur ein zweidimensionales Summationsbild mit einem beschränkten Ausschnitt des ganzen Röhrenknochens. Achsfehlstellungen mit Auswirkungen auf die Biomechanik der Gliedmaße sind die Folge (Abb.1). Diese sind signifikant häufiger als bei offenen Verfahren. Das geschlossene Verfahren führt des Weiteren zu einem erhöhten Fluoroskopieeinsatz und somit zu einer erhöhten Strahlenexposition für den Patienten und das Operationsteam.

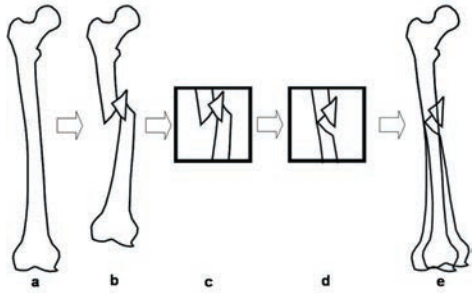


Abb. 1: a: Unfrakturiertes Femur, b: Gleiches Femur nach Frakturierung, c: Kleiner BV-Ausschnitt der Fraktur zur Repositionskontrolle, d: Achsgerechte Reposition im BV-Ausschnitt, e: Überprojektion des nicht-frakturierten Femurs zeigt die Achsabweichung.

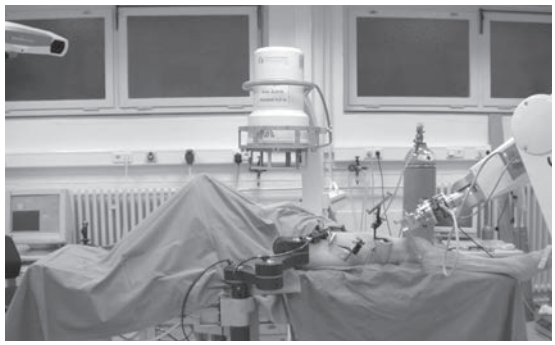


Abb. 2: Aufbau des Repositionsversuches mit Roboter.

Die Reposition setzt sich aus folgenden Sequenz zusammen: Ausrichten der Fragmente, Kontrolle der korrekten Reposition und Retention bis zur definitiven Stabilisierung. Fluoroskopie-basierte Navigationssysteme haben heute ersten Einzug in Frakturversorgung langer Röhrenknochen erhalten. Diese zielen auf eine Verbesserung der Repositionskontrolle ab und sollen zu einer Verminderung der Strahlenexposition führen. Die Navigation hat jedoch keine aktiven Anteile. Wir haben daher 2004 mit dem Aufbau einer roboter-assistierten Frakturreposition begonnen. Wir haben uns hier zunächst auf die Femurschaftfraktur konzentriert, da hier bei der geschlossenen Reposition über die oben genannten Probleme besonders berichtet wird. Das Femur liegt zentral im Oberschenkel und ist aufgrund seines dicken Weichteilmantels nur schlecht indirekt zugänglich. Des Weiteren führt der starke Muskelmantel zu erheblichen Gegenkräften bei der Reposition. Eigene intraoperative Messungen konnten hier Spitzenwerte von über 400N zeigen, die der Chirurg bei der Reposition neutralisieren muss.

Ein Roboter bietet den Vorteil bei genügender Nutzlast feinste, gerichtete Bewegungen vorzunehmen und die Position nach entsprechender Kontrolle beliebig lange zu halten. Der Einsatz eines Roboters zur Reposition scheint also erfolgversprechend. Streng genommen muss zwischen Robotern und Manipulatoren unterschieden werden.

Im Rahmen der DFG-Förderung „Roboterunterstützte Femurmarknagelung (KR2161/1 - 1 und - 2)" arbeiten wir auf Basis eines sechsachsigen Industrieroboters an einem System zu Reposition von Frakturen. Wir haben hierzu den Roboter zunächst als Manipulator im Master-Slave-Modus genutzt, d.h. jede Bewegung von Roboter wird direkt durch den Chirurgen gesteuert.

In der ersten Versuchsreihe wurden im Labor Repositionsversuche an exponierten Kunstknochen durchgeführt. Die Fluoroskopie wurde durch zwei orthogonale Kameras, die eine Oberflächenbetrachtung der Fraktur darstellten, simuliert. Das implementierte System verfügte über ein haptisches Eingabegerät, welches dem „Chirurgen" ein Gefühl der wirkenden Repositionskräfte rückkoppelte. In diesem Pilotversuch konnte das hohe Genauigkeitspotential einer roboterassistierten Reposition gezeigt werden. Es konnte ferner die simulierte Strahlenexposition gegenüber der konventionellen Methode signifikant gesenkt werden. Die haptische Rückkopplung an das System und den Chirurgen erwies sich enorm wichtig. Diese wurde daher für alle weiteren Versuchsreihen übernommen.

Nachfolgend erfolgte die Implementierung eines Systems zur Reposition von Femurschaftfrakturen an Ganzkörperspendern (Abb.2). Für die Positionserkennung der Fragmente war eine Koppelung an ein optisches Navigationssystem notwendig. Die roboter-assistierte Reposition war bei allen Spendern möglich. Ein iatrogener Schaden konnte nicht beobachtet werden, so dass alle eingeschalteten Sicherungssysteme in diesem Aufbau als suffizient bewertet werden konnten. Die Strahlenexposition lag signifikant unter der konventionellen Methode. Allerdings war die Repositionszeit signifikant verlängert. Keine Verbesserung zeigte sich hinsichtlich der Genauigkeit der Reposition. Dies haben wir der ungenügenden Repositionskontrolle im 2D-Modus des Röntgenbildverstärkers zugeschrieben.

Aufbauend auf der hohen Genauigkeit im Pilotversuch sind Alternativen zur Repositionskontrolle entwickelt worden. Über eine 3D-Darstellung mit einem Bildverstärker kann quasi die Oberflächenbetrachtung der Kameras simuliert werden (Abb. 3). Durch diese 3D-Darstellung der Hauptfragmente konnte die Genauigkeit deutlich verbessert werden und liegt signifikant über den konventionellen Verfahren.

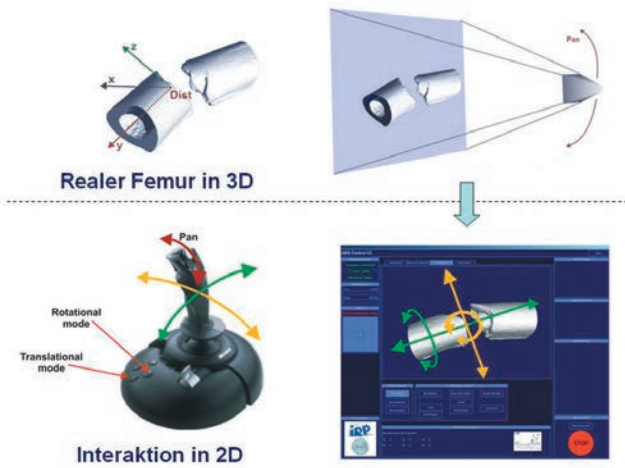


Abb. 3: Interaktionsprinzip zur interaktiven Manipulation von Knochenfragmenten im 3D-Raum mithilfe eines Joysticks

Alternativ zur 3D-Reposition im Master-Slave-Modus wird an einer (semi-)automatischen Reposition gearbeitet. Hierzu ist es notwendig die Zielpositionen der Fragmente zueinander zu berechnen. Dies geschieht über ein Matching der Frakturflächen. Zwischenfragmente werden in die Kalkulation mit einbezogen. Durch dieses Matching kann eine Kalkulation der Zielpositionen im Bereich unterhalb der klinischen Relevanz erreicht werden. Der Computer berechnet somit die Umkehrung der Dislokation. Anhand der berechneten Zielposen kann dann Algorithmus zur Reposition aufgestellt werden (s. Abb. 4). Bei der Planung der Reponierbahn von der Ausgangspose des distalen Fragments zur gewünschten Zielpose steht die Generierung einer Bahn ohne Schädigung von Knochen und Weichgewebe im Vordergrund. Um dies zu erreichen, wird eine Bahn geplant, die die erforderliche Distraktion und damit auch die aufzubringende Kraft möglichst minimiert. Das Abfahren dieser Bahn erfolgt schließlich automatisch durch den Roboter. Allerdings liegen die Verantwortung und schließlich auch die Entscheidungsgewalt über die zu fahrende Bahn weiterhin beim Chirurgen. Daher ist es erforderlich, die geplante Bahn möglichst intuitiv zu visualisieren und eine einfache und effiziente Möglichkeit für die intraoperative Adaption dieser Bahn durch den Chirurgen zu schaffen. Die Bahn

wird daher nicht als komplexe Trajektorie mit im Allgemeinen 6 Freiheitsgraden (3 Translationen und 3 Rotationen) präsentiert sondern stattdessen in eine Folge einfacher Bewegungsmuster, sogenannter Aktionsprimitiven unterteilt. Jedes Aktionsprimitiv kann in Form eines verständlichen Piktogramms visualisiert werden und ermöglich es so, dem Chirurgen auf einfache Art die geplante Bewegung zu visualisieren. Der Chirurg hat auf der anderen Seite jederzeit die Möglichkeit entweder ein alternatives Aktionsprimitiv auszuwählen oder bei Bedarf in den Telemanipulatormodus zu wechseln um spezielle Bewegungen auszuführen. Während der automatischen Bewegung durch den Roboter werden permanent die auftretenden Kräfte und Drehmomente sowie die tatsächlich ausgeführten Bewegungen mithilfe des Navigationssystems überprüft, um bei Bedarf die Bewegung zu unterbrechen und dem Chirurgen eine alternative Bewegung vorzuschlagen.

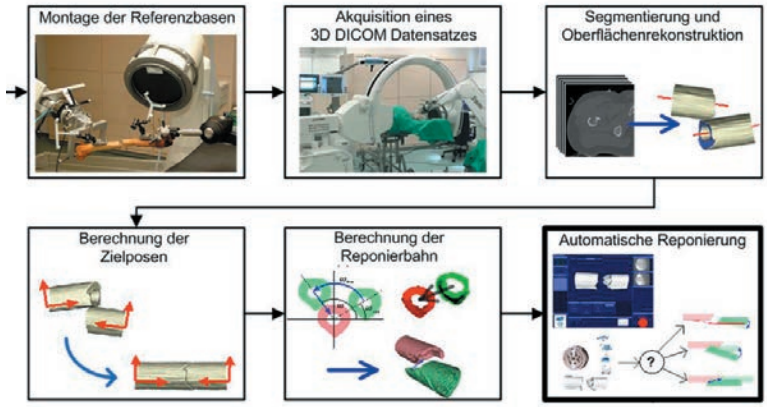


Abb. 4: Der Ablauf einer automatisch geplanten und durchgeführten Reponierung.

Aktuell erfolgt eine Ausweitung des Indikationsspektrums der Reposition auf verschiedene Bereiche des Körpers. Im Fokus stehen hier die Frakturen des proximalen Femurs. Diese treten vorwiegend bei Patienten im höheren Lebensalter auf und zeigen eine deutliche Steigerung der Inzidenz. Sie werden mitunter bereits als Frakturen der Zukunft bezeichnet und sind von hohem volkswirtschaftlichem Interesse. Neben der Reposition wird des Weiteren auch an Möglichkeiten der präzisen Bohrerführung gearbeitet.

Im Rahmen von zwei neu bewilligten Förderungen der DFG wird neben dem Nachweis der Gewebeschonung auch an neuen Möglichkeiten zu Umstellungsosteotomien durch Einsatz eines Roboters geforscht. Diese können bei beginnender Arthrose durch eine Umverteilung der Lasten den prothetischen Gelenkersatz verhindern oder zumindest signifikant herauszögern.

Langfristiges Ziel bleibt selbstverständlich die Implementierung der gewonnenen Techniken im Operationssaal am Patienten. Der medizinische Nutzen muss sich auch der betriebswirtschaftlichen Seite stellen. Nicht zu letzt durch die RoboDoc-Diskussion ist hier jedoch eine akribische Evaluation im Labor notwendig. Die Sicherheit des Patienten wird an erster Stelle stehen.

Projektleitung: Gösling, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Westphal, Ralf (Dr. Ing.), Institut für Robotik und Prozessinformatik, Technische Universität Braunschweig; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Einfluss genetischer Polymorphismen auf Frakturheilungsstörungen nach Femur- oder Tibiaschaftfrakturen

Projektleitung: Zeckey, Christian (Dr. med.), Hildebrand, Frank (PD Dr. med); Kooperationspartner: Stuhrmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr.), Humangenetik; Förderung: Else-Kröner-Fresenius-Stiftung

Der Einfluss des 5α-Reduktase-Inhibitors Finasterid auf die Funktion von Kupfferzellen und Alveolarmakrophagen in einem Hämorrhagie/Sepsis-Modell

Projektleitung: Barkhausen, Tanja (Dr. hum. biol.), Hildebrand, Frank (PD Dr. med.); Förderung: Else-Kröner-Fresenius-Stiftung

Langzeitoutcome von Patienten mit Schädelhirntrauma

Projektleitung: Probst, Christian (Dr. med.); Förderung: Industrie

Roboterassistierte Umstellungsosteotomie: Computer- und roboterassistierte Umstellungsosteotomie unter Verwendung neuartiger Osteotomieverfahren und kraft-/ momentbasierter, robotischer Operationsplanung und Operationsausführung

Projektleitung: Krettek, Christian (Prof. Dr. med.), Gösling, Thomas (PD Dr. med.), Hankemeier, Stefan (PD Dr. med.); Kooperationspartner: TU Braunschweig; Förderung: DFG

In vivo-Test eines osteochondralen Konstrukts im Mini-Pig

Projektleitung: Haasper, Carl (PD Dr. med., M.Sc.); Kooperationspartner: TiHo (Prof. Waldmann, A. Andreae); Förderung: AO Foundation, Industrie

Bohrkanalanalyse im 3D Modell beim double-bundle-ACL-Ersatz

Projektleitung: Haasper, Carl (PD Dr. med., M.Sc.); Kooperationspartner: F. Fu (Pittsburgh), S. Kopf (Magdeburg); Förderung: AGA

Fahrradunfälle im Strassenverkehr

Projektleitung: Haasper, Carl (PD Dr. med., M.Sc.); Förderung: BASt

Fußgängerunfälle im Strassenverkehr

Projektleitung: Haasper, Carl (PD Dr. med., M.Sc.); Förderung: BASt

Tissue Engineering eines osteochondralen Konstrukts in kurzer Zeit

Projektleitung: Haasper, Carl (PD Dr. med., M.Sc.); Kooperationspartner: PD Dr.-Ing. C. Hurschler, MHH Orthopädie; Förderung: AO, Industrie

Roboterassistierte, sensorgeführte Reponierung von Frakturen der Röhrenknochen in den unteren und oberen Extremitäten des Menschen.

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.

Projektleitung: Oszwald, Markus (Dr. med.), Gösling, Thomas (PD 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.); Kooperationspartner: Westphal R, Institut für Robotik und Prozeßinformatik, TU Braunschweig; Förderung: DFG

Non-invasive und DRB freie robotische Reposition von Femurschaftfrakturen

Projektleitung: Oszwald, Markus (Dr. med.), Gösling, Thomas (PD 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.); Kooperationspartner: Westphal R, Institut für Robotik und Prozeßinformatik, TU Braunschweig; Förderung: DFG

Femurreposition mit 3D Oberfächenvisualisierung. Navigation vs. Roboter

Projektleitung: Oszwald, Markus (Dr. med.), Gösling, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Westphal R, Institut für Robotik und Prozeßinformatik, TU Braunschweig; Förderung: DFG

Computer- und roboterassistierte Umstellungsosteotomie unter Verwendung neuartiger Osteotomieverfahren und kraft-/momentenbasierter, robotischer Operationsplanung und Operationsausführung.

Projektleitung: Oszwald, Markus (Dr. med.), Gösling, Thomas (PD Dr. med.), Hankemeier, Stefan (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Westphal R, Institut für Robotik und Prozeßinformatik, TU Braunschweig; Förderung: DFG

Untersuchungen zur Beeinflussung der Knochenheilung durch Implantate mit variabler Steifigkeit auf Basis von Formgedächtnislegierungen im Kleintiermodell

Projektleitung: Müller, Christian (Dr. med.); Kooperationspartner: M. Fehr Prof., Hr. El Kashef, Tierärztliche Hochschule Hannover, Hedrich (Prof.), Versuchstierkunde, MHH; Förderung: DFG

Tunnel Enlargement nach Kreuzbandersatz: eine experimentelle Studie im Schafmodell

Projektleitung: Meller, Rupert (Dr. med.); Kooperationspartner: Labor für Biomechanik und Biomaterialien, TIHO Hannover; Förderung: Industrie, HiLF MHH

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; Förderung: Industrie, HiLF MHH

Rupturen der Rotatorenmanschette und Veränderungen des Nervus Suprascapularis

Projektleitung: Meller, Rupert (Dr. med.); Kooperationspartner: Clinique Generale, Annecy, Frankreich, Direktor Laurent Lafosse; Förderung: Industrie

Rupturen der Rotatorenmanschette und deren arthroskopische Therapie

Projektleitung: Meller, Rupert (Dr. med.); Kooperationspartner: Clinique Generale, Annecy, Frankreich, Direktor Laurent Lafosse; Förderung: Industrie

Prefabrication of vascularized bone grafts in the latissimus dorsi muscle in sheep for reconstruction of large segmental bone defects by using Chronos®-scaffolds

Projektleitung: Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. Dr. med.), Kokemüller, Horst (PD Dr. Dr. med.), Klinik für Zahn-, Mund-, Kieferchirurgie; Förderung: AO Foundation

Tissue Engineering eines Meniskus mit BMSC auf einer 3-dimensionalen Matrix im Mechanoreaktor

Projektleitung: Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: von Lewinski, Gabriela (PD Dr. med.), Klinik für Orthopädie; Förderung: Gesellschaft für Orthopädisch Traumatologische Sportmedizin (GOTS), Arthrosestiftung

Prospektiv randomisierte Untersuchung von Quadricepssehnen- und Hamstringtransplantaten zur VKB Rekonstruktion

Projektleitung: Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Pässler, Hans Heinrich, Arbeitskreis implantatfreier Kreuzbandersatz und biologische Optimierung der AG Arthroskopie, Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie; Förderung: Wolf-Stiftung

Multicenter Studie Patellaluxationen

Projektleitung: Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: AG Arthroskopie, Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie; Förderung: Industrie

Steifigkeitsvariable Implantate

Projektleitung: Gösling, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Laserzentrum Hannover, Labor für Biomechanik und Biomaterialien (LBB) der MHH; Förderung: DFG, D10 im SFB 599

Roboterassistierte Umstellungsosteotomie

Projektleitung: Gösling, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Westphal, Ralf (Dr. Ing.), Institut für Robotik und Prozessinformatik, Technische Universität Braunschweig; Hassel, Thomas (Dr. Ing.), Institut für Werkstoffkunde, Leibniz-Universität Hannover; Förderung: DFG

Entwicklung einer Prothesenbohrmaschine

Projektleitung: Gösling, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Klotz, Johannes (Dipl. Ing.), Institut für Werkstoffkunde, Leibniz-Universität Hannover; Förderung: Industrie

Entwicklung eines Balancer zur Frühmobilisation von orthopädisch/ traumatologischen Patienten

Projektleitung: Gösling, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Hassel, Thomas (Dr. Ing.), Institut für Werkstoffkunde, Leibniz-Universität Hannover

Inflammatorische Reaktion nach Trauma/Hämorrhagie in IL-6 knockout-Mäusen

Projektleitung: Mommsen, Philipp (Dr. med.)

Untersuchung der Angiogenetischen Differenzierung von humanen stromalen Knochenmarkszellen unter Einfluss von MALP-2

Projektleitung: Petri, Maximilian (Dr. med.); Kooperationspartner: Mühlrad, Peter (Prof. Dr.) IGF, Braunschweig

Einfluss der akuten Alkoholintoxikation auf dei Morbidität und Mortalität polytraumatisierter Patienten

Projektleitung: Frink, Michael (PD Dr. med.)

Immunmonitoring bei polytraumatisierten Kindern

Projektleitung: Frink, Michael (PD Dr. med.); Förderung: TUI-Stiftung

Biomechanischer Vergleich von 2 Rekonstruktionstechniken des posterolateralen Komplexes (PLC) am Kniegelenk mit Autograft in Pressfit-Technik

Projektleitung: Panzica, Martin (Dr. med.); Kooperationspartner: Hurschler, Labor für Biomaterialen und Biomechanik, Klinik für Orthopädie, Annastift

Originalpublikationen

Barkhausen T, Hildebrand F, Krettek C, van Griensven M. DHEA-dependent and organ-specific regulation of TNF-alpha mRNA expression in a murine polymicrobial sepsis and trauma model. Crit Care 2009;13(4):R114

Barkhausen T, Probst C, Hildebrand F, Pape HC, Krettek C, van Griensven M. Insulin therapy induces changes in the inflammatory response in a murine 2-hit model. Injury 2009;40(8):806-814

Citak M, Calafi A, Kendoff D, Kupka T, Haasper C, Behrends M, Krettek C, Matthies HK, Hüfner T. An internet based learning tool in orthopaedic surgery: preliminary experiences and results. Technol Health Care 2009;17(2):141-148

Citak M, Citak M, Kendoff D, O'Loughlin PF, Tavassol F, Jagodzinski M, Krettek C, Hüfner T. Estimation of pretraumatic femoral antetorsion in bilateral femoral shaft fractures. Skeletal Radiol 2009;38(12):1183-1187

Citak M, Kendoff D, Gardner MJ, Oszwald M, O'Loughlin PF, Olivier LC, Krettek C, Hüfner T, Citak M. Rotational stability of femoral osteosynthesis in femoral fractures - navigated measurements. Technol Health Care 2009;17(1):25-32

Citak M, Oszwald M, O'Loughlin PF, Citak M, Kendoff D, Hüfner T, Krettek C. Three-dimensional measurement of femoral antetorsion: comparison to a conventional radiological method. Arch Orthop Trauma Surg 2010;130(4):513-518

Frink M, van Griensven M, Kobbe P, Brin T, Zeckey C, Vaske B, Krettek C, Hildebrand F. IL-6 predicts organ dysfunction and mortality in patients with multiple injuries. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2009;17(1):49

Gaulke R, Hildebrand F, Panzica M, Hüfner T, Krettek C. Modified Rerouting Procedure for Failed Peroneal Tendon Dislocation Surgery. Clin Orthop Relat Res 2010;468(4):1018-1024

Gaulke R, O'Loughlin PF, Kendoff D, Oszwald M, Hildebrand F, Krettek C. Radiolunate fusion in the rheumatoid wrist via three point fixation with a mini-titanium-T-plate and oblique screw. Technol Health Care 2009;17(4):345-351

Gaulke R, Suppelna G, Hildebrand F, Citak M, Hufner T, Krettek C. Radiolunate Fusion in the Rheumatoid Wrist With Shapiro Staples: Clinical and Radiological Results of 22 Cases. J Hand Surg Eur Vol 2009;DOI: 10.1177/1753193409342054

Gösling T, Oszwald M, Kendoff D, Citak M, Krettek C, Hüfner T. Computer-assisted antetorsion control prevents malrotation in femoral nailing: an experimental study and preliminary clinical case series. Arch Orthop Trauma Surg 2009;129(11):1521-1526

Haasper C, Colditz M, Budde S, Hesse E, Tschernig T, Frink M, Krettek C, Hurschler C, Jagodzinski M. Perfusion and cyclic compression of mesenchymal cell-loaded and clinically applicable osteochondral grafts. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2009;17(11):1384-1392

Hildebrand F, Kalmbach M, Kaapke A, Krettek C, Stuhrmann M. No association between CALCA polymorphisms and clinical outcome or serum procalcitonin levels in German polytrauma patients. Cytokine 2009;47(1):30-36

Hildebrand F, Lill H, Partenheimer A, Frink M, Probst C, Mommsen P, Krettek C. Anforderungen an Traumanetzwerke in Niedersachsen. Unfallchirurg 2009;112(2):211-216

Hsieh CH, Hsu JT, Hsieh YC, Frink M, Raju R, Hubbard WJ, Bland KI, Chaudry IH. Suppression of Activation and Costimulatory Signaling in Splenic CD4+ T Cells after Trauma-Hemorrhage Reduces T-Cell Function. A Mechanism of Post-Traumatic Immune Suppression. Am J Pathol 2009;175(4):1504-1514

Jagodzinski M, Geiges B, von Falck C, Knobloch K, Haasper C, Brand J, Hankemeier S, Krettek C, Meller R. Biodegradable Screw Versus a Press-Fit Bone Plug Fixation for Hamstring Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Prospective Randomized Study. Am J Sports Med 2010;38(3):501-508

Kendoff D, Citak M, Gardner MJ, Stübig T, Krettek C, Hüfner T. Intraoperative 3D imaging: value and consequences in

248 cases. J Trauma 2009;66(1):232-238

Knobloch K, Beil C, Wilhelmi M, Jagodzinski M, Gerich T. A catastrophic car crash: right main bronchial rupture with concomitant thrombosis of the right carotid artery, vertebral artery dissection, and dislocated cervical spine fracture. J Trauma 2009;66(2):587

Knobloch K, Schreibmueller L, Kraemer R, Jagodzinski M, Vogt PM, Redeker J. Gender and eccentric training in Achilles mid-portion tendinopathy. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2009;DOI: 10.1007/s00167-009-1006-7

Liodakis E, Hankemeier S, Jagodzinski M, Meller R, Krettek C, Brand J. The role of preoperative MRI in knee arthroscopy: a retrospective analysis of 2,000 patients. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2009;17(9):1102-1106

Liodakis E, Hildebrand F, Frink M, Mommsen P, Krettek C, Probst C. Heparininduzierte Thrombozytopenie mit Lebereinblutung nach Polytrauma. Chirurg 2009;80(9):872-874

Liodakis E, Krettek C, Kenawey M, Hankemeier S. A New Technique for Removal of an Incarcerated Expandable Femoral Nail. Clin Orthop Relat Res 2009;DOI: 10.1007/s11999-009-1022-4

Meller R, Haasper C, Westhoff J, Brand J, Knobloch K, Hankemeier S, Hesse E, Krettek C, Jagodzinski M. An animal model to study ACL reconstruction during growth. Technol Health Care 2009;17(5):403-410

Meller R, Schiborra F, Brandes G, Knobloch K, Tschernig T, Hankemeier S, Haasper C, Schmiedl A, Jagodzinski M, Krettek C, Willbold E. Postnatal maturation of tendon, cruciate ligament, meniscus and articular cartilage: a histological study in sheep. Ann Anat 2009;191(6):575-585

Müller CW, Hüfner T, Gösling T, Krettek C. Kyphoplastie. Evidenz für verbesserte Lebensqualität. Orthopädie & Rheuma 2009;12(5):44

Neddermann A, Willbold E, Witte F, Hurschler C, Hankemeier S, Stübig T, Hesse E, Fehr M, Krettek C, Meller R. Tunnel widening after anterior cruciate ligament reconstruction: an experimental study in sheep. Am J Sports Med 2009;37(8):1609-1617

Oszwald M, Westphal R, Bredow J, Gaulke R, O'Loughlin PF, Huefner T, Wahl F, Krettek C, Goesling T. 3D visualized robot assisted reduction of femoral shaft fractures: evaluation in exposed cadaveric bones. Technol Health Care 2009;17(4):337-343

Otte D, Jänsch M, Nehmzow J. Effects of road grip on braking for injury severity of car accidents in German traffic scenery based on in-depth accident study GIDAS. 2009;141-154

Panzica M, Zeichen J, Hankemeier S, Gaulke R, Krettek C, Jagodzinski M. Long-term outcome after joint reconstruction or medial resection arthroplasty for anterior SCJ instability. Arch Orthop Trauma Surg 2010;130(5):657-665

Probst C, Hildebrand F, van Griensven M, Baur H, Mahlke L, Krettek C, Pape HC, Grotz MR. Is dopexamine superior to dopamine in the treatment of multiple trauma patients-A prospective, double-blind, randomised study. Injury 2009;DOI: 10.1016/j.injury.2009.06.018

Probst C, Probst T, Gaensslen A, Krettek C, Pape HC, Polytrauma Study Group of the German Trauma Society. Timing and duration of the initial pelvic stabilization after multiple trauma in patients from the German trauma registry: is there an influence on outcome? J Trauma 2007;62(2):370-7; discussion 376-7

Probst C, Richter M, Lefering R, Frink M, Gaulke R, Krettek C, Hildebrand F. Incidence and significance of injuries to the foot and ankle in polytrauma patients-An analysis of the Trauma Registry of DGU. Injury 2010;41(2):210-215

Probst C, Zelle B, Panzica M, Lohse R, Sitarro NA, Krettek C, Pape HC. Clinical Re-Examination 10 or More Years After Polytrauma: Is There a Gender Related Difference? J Trauma 2009;DOI: 10.1097/TA.0b013e3181a8b21c

Probst C, Zelle BA, Sittaro NA, Lohse R, Krettek C, Pape HC. Late death after multiple severe trauma: when does it occur and what are the causes? J Trauma 2009;66(4):1212-1217

Shiha A, Krettek C, Hankemeier S, Liodakis E, Kenawey M. The use of a professional graphics editing program for the preoperative planning in deformity correction surgery: A technical note. Injury 2009

Steiert A, Gänsslen A, Adams HA. Busunglück auf der Autobahn 2: Schnelle Hilfe dank enger Vernetzung der

Ressourcen. Deutsches Ärzteblatt 2009;106(16):A - 789 / B -673 / C - 657

Stübig T, Kendoff D, Citak M, Geerling J, Khalafi A, Krettek C, Hüfner T. Comparative study of different intraoperative 3-D image intensifiers in orthopedic trauma care. J Trauma 2009;66(3):821-830

Suero EM, Hüfner T, Stübig T, Krettek C, Citak M. Use of a virtual 3D software for planning of tibial plateau fracture reconstruction. Injury 2009;DOI: 10.1016/j.injury.2009.10.053

Vogt PM, Krettek C. Versorgungsstandards der Verbrennungsmedizin, Teil 2. Unfallchirurg 2009;112(6):542

Wiebking U, Gösling T. Rotation resistance of new intramedullary nail made form shape memory alloy depends upon the bone diameter. 2009;24:91ff

Zeckey C, Hildebrand F, Mommsen P, Schumann J, Frink M, Pape HC, Krettek C, Probst C. Risk of symptomatic heterotopic ossification following plate osteosynthesis in multiple trauma patients: an analysis in a level-1 trauma centre. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2009;17(1):55

Zeckey C, Tschernig T, Hildebrand F, Frink M, Fromke C, Dorsch M, Krettek C, Barkhausen T. Macrophage activating lipopeptide-2 (MALP-2) exerts protective effects in a murine sepsis model. Shock 2009;DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181cb8db4

Übersichtsarbeiten

Frink M, Hildebrand F, Krettek C, Brand J, Hankemeier S. Compartment Syndrome of the Lower Leg and Foot. Clin Orthop Relat Res 2010;468(4):940-950

Frink M, Zeckey C, Mommsen P, Haasper C, Krettek C, Hildebrand F. Polytrauma management - a single centre experience. Injury 2009;40(Suppl 4):S5-11

Hildebrand F, Probst C, Frink M, Huber-Wagner S, Krettek C. Bedeutung der Hypothermie beim Polytrauma. Unfallchirurg 2009;112(11):959-964

Hüfner T, Stübig T, Citak M, Gösling T, Krettek C, Kendoff D. Utility of intraoperative three-dimensional imaging at the hip and knee joints with and without navigation. J Bone Joint Surg Am 2009;91(Suppl 1):33-42

Kobbe P, Lichte P, Wellmann M, Hildebrand F, Nast-Kolb D, Waydhas C, Oberbeck R. Techniken der Wiedererwärmung bei hypothermen Schwerverletzten. Unfallchirurg 2009;112(12):1062-1065

Kobbe P, Lichte P, Wellmann M, Hildebrand F, Nast-Kolb D, Waydhas C, Oberbeck R. Bedeutung der Hypothermie in der Traumatologie. Unfallchirurg 2009;112(12):1055-1061

Müller CW, Krettek C. Vertebroplastie und Kyphoplastie bei osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen: Indikationen, Technik, Ergebnisse und Komplikationen. >OP-Journal 2009;25(1):28

Probst C, Schaefer O, Hildebrand F, Krettek C, Mahlke L. Wirtschaftliche Herausforderungen der Polytraumaversorgung. Unfallchirurg 2009;112(11):975-980

Buchbeiträge, Monografien

Müller CW, Hüfner T, Gösling T, Krettek C. Was gibt es neues in der Wirbelsäulenchirurgie? In: Meßmer K. [Hrsg.]: Was gibt es Neues in der Chirurgie?: Jahresband 2009. Heidelberg: ecomed-Verl.-Ges, 2009. S.275-290 (Was gibt es Neues in der Chirurgie?; [11.2008])

Otte D, Hüfner T, Jänsch M, Wiese B. Assessment of Severely and Most Severely Injured Car Occupants in Traffic Accidents in Germany based on a new definition of injury severity. In: Jid¯osha-Gijutsukai. [Hrsg.]: Injury reduction: 2009 JSAE annual congress (spring), Yokohama, May 20. T¯oky¯o: Kai, 2009. S.p9-p14

Otte D, Pund B, Jänsch M. A new approach of accident causation analysis by seven steps ACASS. In: United States National Highway Traffic Safety Administration. [Hrsg.]: 21st International Technical Conference on the Enhanced Safety of Vehicles. Stuttgart:, 2009.

Otte D, Sferco R, Schäfer R, Eis V, Thomas P, Welsh R. Assessment of injury severity of nearside occupants in pole impacts to side of passenger cars in European traffic accident - Analysis of German and UK in-depth data. In: United States National Highway Traffic Safety Administration. [Hrsg.]: 21st International Technical Conference on the Enhanced Safety of Vehicles. Stuttgart:, 2009.

Otte D. Nutzen einer Bremswegoptimierung bei Pkw zur Unfallvermeidung und Verletzungsreduktion. In: Gesellschaft Fahrzeug- und Verkehrstechnik. [Hrsg.]: Reifen - Fahrwerk - Fahrbahn im Spannungsfeld von Sicherheit und Umwelt: 12. internationale VDI-Tagung, Hannover, 20. und 21. Oktober

2009. Düsseldorf: VDI-Verl., 2009. S.19-44

Abstracts

2009 wurden 92 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Haasper, Carl (PD Dr. med., M.Sc.): Tissue Enginering eines osteochondralen Transplantates

Promotionen

Bredow, Jan (Dr. med.): Die roboterassistierte Reposition von Femurschaftfrakturen mittels intraoperativer 3D Bildgebung – Eine experimentelle Studie.

Colditz, Michael (Dr. med.): Experimentelle Untersuchung osteochondraler Hybridkonstrukte in Mechano-Bioreaktoren

Hüfner, Nanette (Dr. med.): Insertionsbedingte Implantatdeformation als Ursache für das Versagen von Zielbügeln zur proximalen Verriegelung von der retrograden Oberschenkelmarknägeln - Eine experimentelle Studie

Jan Alexander Bredow (Dr. med.): Die roboterassistierte Reposition von Femurschaftfrakturen mittels intraoperativer dreidimensionaler Bildgebung – Eine experimentelle Studie.

Kuepper, Markus (Dr. med.): Die roboterassistierte Reposition von proximalen Femurfrakturen mittels intraoperativer dreidimensionaler Bildgebung.

Meinecke, Gesa (Dr. med.): Wirkungen von Insulin auf das Outcome nach Polytrauma- Welche Effekte hat die routinemäßige Insulingabe auf der Intensivstation?

Rusu, Christian (Dr. med.): Beeinflussung des Multiorgandysfunktionssyndroms bei polytraumatisierten Patienten durch Gabe von Anti-L-Selectin (Aselizumab)

Sattler, Martin (Dr. med.): Prognostische Wertigkeit von Interleukin-6 in der präklinischen und frühen klinischen behandlungsphase polytraumatisierter Patienten.

Thoben (Dr. med): Osteochondrale Veränderungen nach Ersatz des vorderen Kreuzbandes bei offenen Wachstumsfugen am Schafmodell

Stipendien

Meller, Rupert (Dr. med.): European Shoulder Arthroscopy Fellowship 2008/2009 der AGA

Wissenschaftspreise

Hankemeier, Stefan (PD Dr. med.): Posterpreis der der Gesellschaft für Extremitätenverlängerung und Rekonstruktion: Einfluss definierter intraoperativer Belastung des Beines auf die mechanische Beinachse.

Meller, Rupert (Dr. med.): Ralf Loddenkemper Preis

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Frink, Michael (PD Dr. med.): Mitglied: Sektion Notfall und Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, Mitglied im Netzwerk ARDS

Haas, Philipp (Dr. med.): Mitglied: Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie

Haasper, Carl (PD Dr. med., M.Sc.): Vorsitzender der AG Prävention von Verletzungen der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie Mitglied der AG Arthroskopische Chirurgie der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie Mitglied im Knorpel Komitee der Deutschsprachige Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA) Mitglied in der Expertengruppe Medizin der German in-depth accident study (GIDAS)

Hankemeier, Stefan (PD Dr. med.): Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) Deutschsprachige Arbeitsgemeinschaft Arthroskopie (AGA) Gesellschaft für Extremitätenverlängerung / Rekonstruktion (ASAMI) Arbeitsgemeinschaft Rechnergestütztes Operieren (AGROP) Gesellschaft für Orthop.-Traumatolog. Sportmedizin (GOTS) Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik (AE) ComGen AG Arthroskopie, Dt. Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU)

Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.): Mitglied: AG Geweberegeneration und der AG Arthroskopie der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie

Klein, Michael (Dr. med.): Mitglied: Deutschen Gesellschaft für Chirurgie Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie Mitglied der AG Fußchirurgie der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie Mitglied der AG Alterstraumatologie der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie

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.

Meller, Rupert (Dr. med.): Mitglied: AG Arthroskopische Chirurgie der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie

Müller, Christian (Dr. med.): Mitglied: AG Wirbelsäule der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie Delegierter der AOSpine Deutschland

Oszwald, Markus (Dr. med.): Mitglied: Sektion AGROP der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Petri, Maximilian (Dr. med.): Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU)

Zeckey, Christian (Dr. med.): Mitglied: der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie

Klinik für Urologie und Urologische Onkologie

Direkor: Prof. Dr. Markus Antonius Kuczyk
Tel.: 0511 / 523-3650 • E-Mail: kuczyk.markus@mh-hannover.de • 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 die nachfolgenden 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 Penisschwellkörpers und der weiblichen Genitalorgane
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 Blasenersatzes 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

Der Einfluss exo- und endogener Faktoren auf prämaligne epigenetische Alterationen bei der Entstehung urogenitaler Tumore

Epigenetische Prozesse wie die Promotor- und Genkörpermethylierung, die spezifische Acetylierung und Methylierung von Histonen sowie die veränderte Expression von Mikro-RNA sind nach heutigem Kenntnisstand neben genetischen Alterationen an der Ausbildung inflammatorischer, prämaligner und maligner Veränderungen in Geweben maßgeblich beteiligt.

Methylierungsnachweise spezifischer Genpromotoren stellen dabei insofern wichtige Surrogatmarker für die Existenz alterierter Histonstrukturen und damit einhergehender Expressionsänderungen dar, als dass sie in der Regel mit Hilfe PCR-gestützter Verfahren auch den analytischen Nachweis weniger Tumorzellen in einem großen Überschuss an normalen Zellen gestatten und so prinzipiell diagnostisch leistungs¬fähige Werkzeuge darstellen. Wir haben uns diese Eigenschaft in einem Projekt mit diagnostischer Zielstellung zu Nutze gemacht, bei dem der Nachweis von Prostatatumoren anhand von Biopsatwaschlösungen durch eine quantitative Methylierungsanalyse des GSTP1 Promotors mit hoher diagnostischer Effizienz gelang (Eilers, 2007). Abgesehen von diagnostischen Anwendungen können aber auch neue, funktionell in die Tumorentstehung involvierte Gene anhand ihrer Promotormethylierung identifiziert werden und auf diese Weise neue molekulare Ziele für spezifische Therapieansätze definiert werden. Als weitere wesentliche Anwendung von Methylierungsanalysen ist die Identifizierung klinisch relevanter Marker aufzuführen, die für eine verbesserte Prognose von Tumoren eingesetzt werden können. Allerdings muss bei epigenetischen Analysen prinzipiell berücksichtigt werden, dass nicht alle Methylierungsereignisse tumorspezifisch erfolgen (C-Typ Methylierung), sondern auch durch Umwelt- und Ernährungsbedingungen sowie individuelle Lebensfaktoren wie z.B. das Alter (A-Typ Methylierung) beeinflusst sein können. Eine genaue Abgrenzung beider Vorgänge ist Gegenstand aktueller Untersuchungen, die z.B. mit Hilfe einer Pyrosequenzierung von bisulfitkonvertierter DNA auch quantitativ durchgeführt werden können (Abb.1).

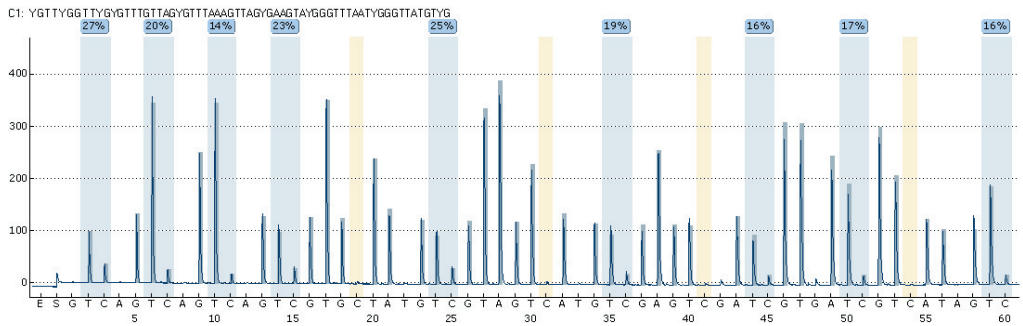


Abb. 1: Pyrosequenzierung bisulfitkonvertierter DNA zum quantitativen Nachweis der RASSF1 Promotermethylierung

Dieses Projekt hat zum Ziel anhand der in normalen, peritumoralen bzw. dysplastisch oder inflammatorisch veränderten Gewebeproben nachweisbaren Promotor¬methylierung und dem Vergleich mit Faktoren wie Alter, Exposition mit Karzinogenen o.a. Wirksubstanzen, Adipositas, Anthrakose und Inflammation die für die Entwicklung von Prostata-, Nierenzell- und Harnblasenkarzinomen relevanten epigenetischen Risikofaktoren zu identifizieren

So haben von uns zunächst durchgeführte Promotormethylierungs¬analysen am Promoter des RASSF1 Tumorsuppressorgens an Normalgeweben z.B. der Prostata und des Nierenparenchyms gezeigt, dass eine abberrante Methylierung von Tumorsuppressorgenen bereits mit dem zweiten Lebensjahrzehnt einsetzt und in Abhängigkeit von Faktoren wie Alter (Abb.2), Adipositas und Exposition mit Wirksubstanzen weiter akkumuliert (Peters, 2007b).

Eine intensive RASSF1 Promotermethylierung wird aber nicht nur in urologischen sondern auch in vielen anderen

Tumorentitäten beobachtet und könnte daher einen allgemeinen Risikofaktor für die Entstehung von Tumoren darstellen.

Interessanterweise konnten wir kürzlich mit dem secreted Fzd-related protein 1 (SFRP1) das zweite Tumorsuppressorgen identifizieren, das eine altersabhängige Akkumulation der Promotermethylierung im normalem Nierenparenchym aufweist (Atschekzei, submitted).

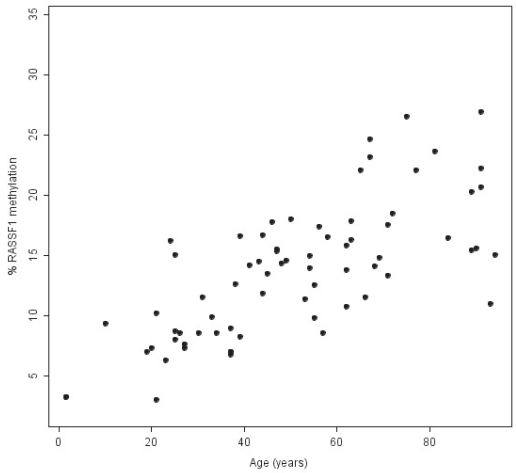


Abb.2: Altersabhängigkeit der RASSF1 Methylierung in Normalgewebe

Aktuelle Ergebnisse unserer Untersuchungen weisen zudem darauf hin, dass bestimmte der in normalen Geweben zu beobachtenden Methylierungen mit einer Risikoerhöhung für das Nierenzellkarzinom sowie unterschiedlichen klinischen Verläufen einhergehen. Ob darübhinaus auch das Ansprechen auf gezielte Therapieschemata durch individuell unterschiedlich ausgeprägte Genpromotermethylierungen beeinflußt werden kann, wird Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

Publikationen

Payne SR, Serth J, Schostak M, Kamradt J, Strauss A, Thelen P, Model F, Day JK, Liebenberg V, Morotti A, Yamamura S, Lograsso J, Sledziewski A, Semjonow A.DNA methylation biomarkers of prostate cancer: confirmation of candidates and evidence urine is the most sensitive body fluid for non-invasive detection. Prostate. 2009 Sep 1;69(12):1257-69.

Peters I, Rehmet K, Wilke N, Kuczyk MA, Hennenlotter J, Eilers T, Machtens S, Jonas U, Serth J. RASSF1A promoter methylation and expression analysis in normal and neoplastic kidney indicates a role in early tumorigenesis. Mol Cancer 2007;6:49.

Peters I, Vaske B, Albrecht K, Kuczyk MA, Jonas U, Serth J. Adiposity and age are statistically related to enhanced RASSF1A tumor suppressor gene promoter methylation in normal autopsy kidney tissue. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16:2526-32

Eilers T, Machtens S, Tezval H, Blaue C, Lichtinghagen R, Hagemann J, Jonas U, Serth J. Prospective diagnostic efficiency of biopsy washing DNA GSTP1 island hypermethylation for detection of adenocarcinoma of the prostate. Prostate 2007;67:757-63

Projektleitung: Serth, Jürgen (Dr.rer.nat.); Kooperationspartner: Jänisch, Stefanie (Dr.med.), Rechtsmedizin; Förderung: Wirtschaft

Weitere Forschungsprojekte

Die Rolle der Urocortin-vermittelten Signaltransduktion in der Pathogenese urogenitaler Tumore

Projektleitung: Tezval, Hossein (Dr.med.)

Molekulare Charakterisierung der Rapamycinanalogon CCI-779 - Wirkung im fortgeschrittenen humanem Harnblasenkarzinom

Projektleitung: Merseburger, Axel Stuart (Dr.med.) Serth, Jürgen (Dr. rer.nat.); Förderung: Wirtschaft

Die Beteiligung zellulärer Adhäsionsproteine bei Entstehung und Verlauf von Nierenzellkarzinomen

Projektleitung: Merseburger, Axel Stuart (Dr.med.) Waalkes, Sandra (Dr.med.); Förderung: Wirtschaft

Identifizierung von Suszeptibilitätsloci für das Prostatakarzinom

Projektleitung: Serth, Jürgen (Dr. rer.nat.) Imkamp, Florian (Dr. med.); Kooperationspartner: Dörk, Thilo (Dr. rer. nat.) Frauenheilkunde; Meyer, Andreas (Dr.med) Strahlentherapie; PRACTICAL Konsortium; Förderung: EU(FP7)

Erfassung von Biomarkersignaturen zur Diagnose und Prognose des Prostatakarzinoms nach stanzbioptischer Untersuchung

Projektleitung: Merseburger, Axel Stuart (Dr.med.) Serth, Jürgen (Dr. rer.nat.); Förderung: Rudolf Bartling Stiftung, Hoselmann Stiftung

Mechanismen der Kontrolle der glatten Muskulatur der humanen Vesicula seminalis

Projektleitung: Ückert, Stefan (PD Dr. rer. biol. hum.); Förderung: Wirtschaft

Vasoaktive Peptide in der Kontrolle der glatten Muskulatur der humanen Vagina.

Projektleitung: Ückert, Stefan (PD Dr. rer. biol. hum.); Förderung: Wirtschaft

Expression und Distribution des Transient Receptor Potential Cation Channel A1 (TRPA1) in der humanen Clitoris und Vaginalwand – Eine molekularbiologische und immunhistochemische Studie

Projektleitung: Ückert, Stefan (PD Dr. rer. biol. hum.)

Die Biochemie cAMP-/cGMP-bindender Proteinkinasen der humanen Vaginalwand

Projektleitung: Ückert, Stefan (PD Dr. rer. biol. hum.)

Originalpublikationen

Anastasiadis AG, Merseburger AS, Kuczyk MA, Stenzl A. Vordere Exenteration der Frau. Aktuelle Urol 2009;40(4):253-61; quiz 262-5

Arnolds M, Oelke M. Positioning invasive versus noninvasive urodynamics in the assessment of bladder outlet obstruction. Curr Opin Urol 2009;19(1):55-62

Bach T, Geavlete B, Herrmann TR, Gross AJ. „Homemade" TUR-simulator for less than $40 U.S.? The „Tupper" experience. J Endourol 2009;23(3):509-513

Bach T, Herrmann TR, Ganzer R, Blana A, Burchardt M, Gross AJ. Thulium:YAG-Vaporesektion der Prostata. Erste Erfahrungen und Ergebnisse. Urologe A 2009;48(5):529-534

Bach T, Herrmann TR, Haecker A, Michel MS, Gross A. Thulium:yttrium-aluminium-garnet laser prostatectomy in men

with refractory urinary retention. BJU Int 2009;104(3):361-364

Bach T, Netsch C, Haecker A, Michel MS, Herrmann TR, Gross AJ. Thulium:YAG laser enucleation (VapoEnucleation) of the prostate: safety and durability during intermediate-term follow-up. World J Urol 2010;28(1):39-43

Bach T, Wendt-Nordahl G, Michel MS, Herrmann TR, Gross AJ. Feasibility and efficacy of Thulium:YAG laser enucleation (VapoEnucleation) of the prostate. World J Urol 2009;27(4):541-545

Birowo P, Ückert S, Kedia GT, Scheller F, Meyer M, Taher A, Rahardjo D, Jonas U, Kuczyk MA. Evaluating the role of the serotoninergic system in the control of human seminal vesicle smooth muscle-an in vitro approach. J Sex Med 2009;6(10):2672-2679

Birowo P, Uckert S, Kedia GT, Sonnenberg JE, Thon WF, Rahardjo D, Kuczyk MA. Characterization of the Effects of Various Drugs Likely to Affect Smooth Muscle Tension on Isolated Human Seminal Vesicle Tissue. Urology 2009;DOI: 10.1016/j.urology.2009.09.034

Birowo P, Ückert S, Scheller F, Rahardjo D, Kuczyk MA. Serotonin-Reuptake Inhibitoren in der Pharmakotherapie der Ejaculatio praecox – Gibt es direkte Effekte auf die glatte Muskulatur der Versicula seminalis? J Urol Urogynäkol 2009;16(Sonderheft 2):41-42

Birowo P, Ückert S, Scheller F, Sonnenberg JE, Rahardjo D, Kuczyk MA. Effekte von Serotonin-Reuptake Inhibitoren auf die glatte Muskulatur der humanen Vesicula seminalis (P13.14). Urologe A 2009;48(Suppl. 1):61

Brookman-Amissah S, May M, Albrecht K, Herrmann T, Roigas J, Gilfrich CP, Pflanz S, Gunia S. Urinary collecting system invasion reflects adverse long-term outcome and is associated with simultaneous metastatic spread at the time of surgery and with multilocular dissemination during postsurgical follow-up in renal cell cancer. World J Urol 2010;28(1):103-109

Eeles RA, Kote-Jarai Z, Al Olama AA, Giles GG, Guy M, Severi G, Muir K, Hopper JL, Henderson BE, Haiman CA, Schleutker J, Hamdy FC, Neal DE, Donovan JL, Stanford JL, Ostrander EA, Ingles SA, John EM, Thibodeau SN, Schaid D, Park JY, Spurdle A, Clements J, Dickinson JL, Maier C, Vogel W, Dörk T, Rebbeck TR, Cooney KA, Cannon-Albright L, Chappuis PO, Hutter P, Zeegers M, Kaneva R, Zhang HW, Lu YJ, Foulkes WD, English DR, Leongamornlert DA, Tymrakiewicz M, Morrison J, Ardern-Jones AT, Hall AL, O'Brien LT, Wilkinson RA, Saunders EJ, Page EC, Sawyer EJ, Edwards SM, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA, Khoo VS, Parker CC, Van As N, Woodhouse CJ, Thompson A, Christmas T, Ogden C, Cooper CS, Southey MC, Lophatananon A, Liu JF, Kolonel LN, Le Marchand L, Wahlfors T, Tammela TL, Auvinen A, Lewis SJ, Cox A, Fitzgerald LM, Koopmeiners JS, Karyadi DM, Kwon EM, Stern MC, Corral R, Joshi AD, Shahabi A, McDonnell SK, Sellers TA, Pow-Sang J, Chambers S, Aitken J, Gardiner RA, Batra J, Kedda MA, Lose F, Polanowski A, Patterson B, Serth J, Meyer A, Luedeke M, Stefflova K, Ray AM, Lange EM, Farnham J, Khan H, Slavov C, Mitkova A, Cao G, The UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators/British Association of Urological Surgeons' Section of Oncology, The UK ProtecT Study Collaborators, The PRACTICAL Consortium, Easton DF. Identification of seven new prostate cancer susceptibility loci through a genome-wide association study. Nat Genet 2009;41(10):1116-1121

Gakis G, Merseburger AS, Sotlar K, Kuczyk MA, Sievert KD, Stenzl A. Metastasis of malignant melanoma in the ureter: possible algorithms for a therapeutic approach. Int J Urol 2009;16(4):407-409

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 2009;55(3):696-704

Herrmann TR, Georgiou A, Bach T, Gross AJ, Oelke M. Laser treatments of the prostate vs TURP/ open prostatectomy: systematic review of urodynamic data. Minerva Urol Nefrol 2009;61(3):309-324

Herrmann TR, Merseburger AS, Burchardt M. Considerations on prostate cancer: diagnosis and treatment decisions. World J Urol 2009;27(5):579-580

Kedia GT, Neumayer E, Scheller F, Kuczyk MA, Uckert S. In vitro-Effekte einer neuen Klasse Stickstoffmonoxid (NO) freisetzender Substanzen auf die glatte Muskulatur des humanen Detrusors. Georgian Med News 2009;(167)7-16

Kedia GT, Scheller F, Oelke M, Ückert S, Kuczyk MA. In vitro Effekte von Arginase-Inhibitoren auf die glatte Muskulatur der humanen Prostata (P 11.2). Urologe A 2009;48(Suppl. 1):49-50

Kedia GT, Ückert S, Kedia M, Kuczyk MA. Effects of phosphodiesterase inhibitors on contraction induced by endothelin-1 of isolated human prostatic tissue. Urology 2009;73(6):1397-1401

Kramer MW, Golshani R, Merseburger AS, Knapp J, Garcia A, Hennenlotter J, Duncan RC, Soloway MS, Jorda M, Kuczyk MA, Stenzl A, Lokeshwar VB. HYAL-1 Hyaluronidase: A Potential Prognostic Indicator for Progression to Muscle Invasion and Recurrence in Bladder Cancer. Eur Urol 2010;57(1):86-94

Lorenzen JM, Uckert S, Scheller F, Haller H, Kuczyk MA. Effects of arginase inhibitors on the contractile and relaxant responses of isolated human penile erectile tissue. World J Urol 2009;DOI: 10.1007/s00345-009-0405-1

Merseburger AS, Simon A, Waalkes S, Kuczyk MA. Sorafenib reveals efficacy in sequential treatment of metastatic renal cell cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2009;9(10):1429-1434

Merseburger AS, Waalkes S, Kuczyk MA. Aktuelles zur Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Urologe A 2009;48(9):983-4, 986, 988-9

Merseburger AS. Editorial comment. J Urol 2009; 182(4):1356

Meyer A, Coinac I, Bogdanova N, Schürmann P, Hagemann J, Bremer M, Baumann R, Frühauf J, Karstens JH, Machtens S, Dörk T. Einfluss von Polymorphismen in Apoptose-Genen auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit des Prostatakarzinoms. Exp Strahlenther klin Strahlenbiol 2009;18:78-81

Oelke M, Mamoulakis C, Ubbink DT, de la Rosette JJ, Wijkstra H. Manual versus automatic bladder wall thickness measurements: a method comparison study. World J Urol 2009;DOI: 10.1007/s00345-009-0392-2

Payne SR, Serth J, Schostak M, Kamradt J, Strauss A, Thelen P, Model F, Day JK, Liebenberg V, Morotti A, Yamamura S, Lograsso J, Sledziewski A, Semjonow A. DNA methylation biomarkers of prostate cancer: confirmation of candidates and evidence urine is the most sensitive body fluid for non-invasive detection. Prostate 2009;69(12):1257-1269

Retz M, Nawroth R, Olbert P, Hartmann A, Stöhr R, Merseburger AS, Schulz W. Symposium des Deutschen Forschungsverbundes Blasenkarzinom e.V. Urologe A 2009;48(12):1517-1522

Schilling D, Gakis G, Bokeler U, Stenzl A, Kuczyk MA, Merseburger AS. Sekundäre Hormonablation beim hormonunabhängigen Prostatakarzinom. Urologe A 2009;48(2):183-8; quiz 189-90

Schuster-Gossler K, Harris B, Johnson KR, Serth J, Gossler A. Notch signalling in the paraxial mesoderm is most sensitive to reduced Pofut1 levels during early mouse development. BMC Dev Biol 2009;9(1):6

Stolzenburg JU, Kallidonis P, Till H, Burchardt M, Herrmann TR, Liatsikos EN. Current status of laparoendoscopic single-site surgery in urology. World J Urol 2009;DOI: 10.1007/s00345-009-0459-0

Stuermer EK, Sehmisch S, Tezval M, Tezval H, Rack T, Boekhoff J, Wuttke W, Herrmann TR, Seidlova-Wuttke D, Stuermer KM. Effect of testosterone, raloxifene and estrogen replacement on the microstructure and biomechanics of metaphyseal osteoporotic bones in orchiectomized male rats. World J Urol 2009;27(4):547-555

Tezval H, Jurk S, Atschekzei F, Becker JU, Jahn O, Serth J, Kuczyk MA. Urocortin and corticotropin-releasing factor receptor 2 in human renal cell carcinoma: disruption of an endogenous inhibitor of angiogenesis and proliferation. World J Urol 2009;DOI: 10.1007/s00345-009-0417-x

Tezval H, Merseburger AS, Serth J, Herrmann TW, Becker JU, Jahn O, Kuczyk MA. Differential expression of urocortin in human testicular germ cells in course of spermatogenesis: role for urocortin in male fertility? Urology 2009;73(4):901-905

Tezval M, Tezval H, Dresing K, Stuermer EK, Blaschke M, Stuermer KM, Siggelkow H. Differentiation dependent expression of urocortin's mRNA and peptide in human osteoprogenitor cells: influence of BMP-2, TGF-beta-1 and dexamethasone. J Mol Histol 2009;40(5-6):331-341

Ückert E, Neumayer E, Kedia GT, Scheller F, Kuczyk MA. Nitrosylierte Antiphlogsitika (NO-NSAID) – eine neue Option

in der Pharmakotherapie der überaktiven Blase? Eine In-vitro-Studie. J Urol Urogynäkol 2009;16(Sonderheft 2):41

Ückert S, Bazrafshan S, Sonnenberg JE, Kuczyk MA. 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

Ückert S, Becker AJ, Soyk L, Scheller F, Stief CG, Kuczyk MA. Systemic and cavernous plasma levels of neuropeptide Y (NPY) during sexual arousal in healthy males. J Sex Med 2009;6(Suppl. 5):430

Ückert S, Polat-Yürür H, Kedia GT, Scheller F, Kuczyk MA. Die Stimulation der Produktion zyklischer Nukleotide verstärkt die Effekte von Phosphodiesterase (PDE)-Inhibitoren auf isolierte Streifenpräparate der Prostata (P 11.1). Urologe A 2009;48(Suppl. 1):49

Ückert S, Polat-Yürür H, Scheller F, Kedia GT, Kuczyk MA. Stimulation of cyclic nucleotide production enhances the relaxation induced by Phosphodiesterase (PDE) Inhibitors of isolated human prostate tissue. J Urol 2009;181(4, Suppl. 1):1417

Ückert S, Scheller F, Soljanik I, Sandner P, Ulbrich E, Stief CG, Kuczyk MA. Is there a significance of phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the control of the human detrusor? An immunohistochemical and functional study. Eur Urol (Suppl) 2009;8(4):273-273

Ückert S, Scheller F, Stief CG, Knapp WH, Sohn M, Becker AJ, Kuczyk MA. Potential Mechanism of Action of Human Growth Hormone on Isolated Human Penile Erectile Tissue. Urology 2009;DOI: 10.1016/j.urology.2009.05.046

Ückert S, Sigl K, Waldkirch ES, Sandner P, Ulbrich E, Oelke M, Stief CG, Kuczyk MA. Bedeutung von Phosphodiesteraseisoenzymen in der Kontrolle der humanen Detrusormuskulatur. Eine immunhistochemische und funktionelle In-vitro-Studie. Urologe A 2009;48(7):764-769

Übersichtsarbeiten

Becker AJ, Soyk L, Scheller F, Stief CG, Ückert S Kuczyk MA. Dopamin-Plasmakonzentrationen im systemischen und cavernösen Blut gesunder Männer während verschiedener peniler Stadien (P 8.6). Urologe A 2009;48(Suppl. 1):38

Berges R, Dreikorn K, Höfner K, Madersbacher S, Michel MC, Muschter R, Oelke M, Reich O, Rulf W, Tschuschke C, Tunn U. Diagnostik und Differenzialdiagnostik des benignen Prostatasyndroms (BPS): Leitlinien der Deutschen Urologen. Urologe A 2009;48(11):1356-1360, 1362-1364

Berges R, Dreikorn K, Höfner K, Madersbacher S, Michel MC, Muschter R, Oelke M, Reich O, Rulf W, Tschuschke C, Tunn U. Therapie des benignen Prostatasyndroms (BPS): Leitlinien der Deutschen Urologen. Urologe A 2009;48(12):1503-1516

de la Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S, Rioja Sanz C, Nordling J, Emberton M, Gravas S, Michel MC, Oelke M. Guidelines on benign prostatic hyperplasia. > 2009;1-54

Heesakkers JP, Costantini E, Oelke M. Should we train urologists in female urology? A European view. Curr Opin Urol 2009;19(4):353-357

Hofner K, Oelke M. Kombinationstherapie bei LUTS: wann Pillen und wann nicht? Urologe A 2009;48(3):250-256

Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard JJ, Sinescu IC. Guidelines on renal cell carcinoma. > 2009;1-28

Oelke M, Kuczyk MA, Herrmann TR. Medikamentöse Therapie der benignen Prostatahyperplasie. Urologe A 2009;48(11):1365-1375; quiz 1376-1377

Oelke M, Seidler M, Ückert S, Gabuev A. Wie sinnvoll ist die medikamentöse Therapie der Belastungsinkontinenz? Urologe A 2009;48(3):228-232

Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk M, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA. Guidelines on bladder cancer muscle-invasive and metastatic. > 2009;1-54

Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. Eur Urol 2009;55(4):815-825

Buchbeiträge, Monografien

Oelke M, Seidler M. Überaktive Blase und Detrusorüberaktivität bei Blasenauslassobstruktion. In: Hampel C. [Hrsg.]: Overactive bladder - aktuelle Behandlungsstrategien für die Praxis. 2. Aufl. Bremen u.a.: UNI-MED Verl., 2009. S.84-97 (UNI-MED Science)

Oelke M. Überaktive Blase - nur ein Problem von Frauen? In: [Hrsg.]: Neue Aspekte der Therapie chronischer Cystitiden - die Indikation überaktive Blase im Fokus. Bramsche: Rasch, 2009. S.30-35

Oelke M. Overactive bladder - a female problem only? In: Nordling J. [Hrsg.]: New aspects of the management of chronic forms of cystitis: focus on the indication overactive bladder symptome. 1. Aufl. Bramsche: Rasch, 2009. S.29-34

Oelke M, Alivizatos G, Emberton M, Gravas S, Madersbacher S, Michel M, Nordling J, Rioja Sanz C, de la Rosette J. Guidelines on benign prostatic hyperplasia. In: de la Rosette G, Alivizatos G, Madersbacher S, Rioja Sanz C, Nordling J, Emberton M, Gravas S, Michel M, Oelke M. [Hrsg.]: European Association of Urology Guidelines 2009. 1. Aufl. Arnhem: European Association of Urology, 2009. S.90-97

Ückert S, Sonnenberg JE, Mayer ME, Bauer RM, Jonas U, Stief CG. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors in sexual medicine: current status and future trends. In: Abdel-Hamid IA. [Hrsg.]: Advances in sexual medicine: drug discovery issues. 1. Aufl. Kerala: Research Signpost, 2009. S.157-174

Ückert S, Sonnenberg J, Mayer MM, Bauer RM, Jonas U, Stief CG. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors in sexual medicine: current status and future trends. In: Abdel-Hamid IA. [Hrsg.]: Advances in Sexual Medicine: Drug Discovery Issues. Kerala: Research Signpost, 2009. S.154-174

Abstracts

2009 wurden 42 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Merseburger, Axel S. (PD Dr. med.): Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese und Progression des Nierenzellkarzinoms

Promotionen

Ponco, Birowo (Dr. med.): Characterization of the serotoninergic system in the control of the smooth musculature of the human seminal vesicle.

Rahardjom, Harrina Erlianti (Dr. med.): The role of vasoactive endogenous peptides in the control of the smooth musculature of the human vagina: an in vitro study.

Wissenschaftspreise

Tezval, Hossein (Dr. med.): Forschungs-und Inovationspreis in Uro-Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Dresden

Ückert, Stefan (PD Dr. rer. biol. hum.): KARL STORZ-Preis der European Association of Urology (EAU) für die Posterpräsentation „Investigating the significance of phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the control of the human detrusor - a functional and molecular biology approach.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Merseburger, Axel S. (PD Dr. med.): Mitglied: Guidelines Working Group „Renal Cell Carcinoma", European Association of Urology Mitglied der Guidelines Working Group „Muscle Invasiva and metastatic bladder cancer", European Association of Urology Mitglied des Vorstandes (Schriftführer) des Vereins Deutscher Forschungsverbund Harnblasenkarzinom e.V.

Herrmann, Thomas R.W. (Dr.med.): Gründung der Forschungsgruppe „Urothulium Study Group", 3 Okt. 2009, auf dem WCE 2009 in München, Vice Chairman Managing Editor des World Journal of Urology Dr. Thomas RW Herrmann: Mitglied der Guidelines Working Group „Lasers and Technology", European Association of Urology

Kuczyk, Markus A. (Prof. Dr. med.): Board Member der European Society for Oncological Urology (Gründungsmitgliedschaft); Mitgliedschaften in den Leitlinienkommissionen der „European Urological Association" (EAU) für das Nierenzell- und muskelinvasive Harnblasenkarzinom; 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); Vorstandsmitglied des Tumorzentrums der MHH (- 2002); Stv. Vorstandsmitglied des Tumorzentrums der Eberhard -Karls-Universität Tübingen (bis 2005); 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); Gasteditor: Urologe A, World Journal of Urology; Reviewertätigkeiten: 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, Journal of Urology Histology and Histopathology; Tätigkeit als Gutachter: Dr. Mildred Scheel Stiftung; Programm – Gutachter European Association of Urology (EAU) und Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Oelke, Matthias (Dr. med.): Leitliniengruppe Male LUTS der EAU Mitglied der folgenden Arbeitsgruppen: Arbeitskreis BPH der DGU, Arbeitskreis Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau der DGU

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie

Direktor: Prof. Dr. Jürgen Klempnauer
Tel.: 0511 / 532-6534 • E-Mail: klempnauer.jürgen@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/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 Transplantations¬forschung 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 (Forscher¬gruppe Xenotransplantation [FOR 535]) werden mittels geeigneter in vitro-Laborexperimente, sowie mittels Untersuchungen in ex-vivo Perfusions¬kreisläufen durchgeführt.

Ein weiteres Forschungsgebiet der Klinik stellt die Durchführung klinischer Studien zur Erprobung neuer Immunsuppressiva und Antiinfektiva dar.

Forschungsprojekte

Die Rolle regulatorischer T-Zellen in der klinischen Organtransplantation

Das Schicksal eines transplantierten Organs wird maßgeblich von der Interaktion zwischen dem Empfängerimmunsystem und dem Transplantat bestimmt. Eine zentrale Rolle spielt hierbei die Aktivierung von T-Zellen, was in einen akuten Abstoßungsprozess einmünden und zu einer erheblichen Schädigung oder zum Transplantatverlust führen kann. Die derzeitigen klinischen Erfolge bei der Organtransplantation können demnach nur dadurch realisiert werden, dass durch eine dauerhafte Einnahme von immunsupprimierenden Medikamenten die Aktivierung von T-Zellen global unterdrückt wird. In den letzten Jahren konnten erhebliche Fortschritte bei der Entwicklung neuartiger Immunsuppressiva erzielt werden. Das Auftreten von akuten Abstoßungsepisoden in der Frühphase nach Transplantation konnte z. B. durch den Einsatz von anti-CD25-Antikörpern zur Induktionstherapie signifikant reduziert werden und ist inzwischen fester Bestandteil der immunsuppressiven Protokolle an vielen Kliniken weltweit. Nichtsdestotrotz konnte bisher das Langzeitergebnis insbesondere nach Nierentransplantation nicht nachhaltig hiervon profitieren – es kommt weiterhin häufig zu einer chronischen Schädigung des transplantierten Organs mit dem Resultat eines kontinuierlichen Funktionsverlustes (chronic allograft failure).

Inzwischen sind die Mechanismen, welche das Ergebnis einer Auseinandersetzung zwischen Immunsystem und Transplantat beeinflussen, durch Untersuchungen in diversen Tiermodellen aber auch durch Analysen der Immunantworten von transplantierten Patienten besser bekannt. So scheint es, dass es durch die Konfrontation des Empfängerimmunsystems mit Donorantigen nicht nur zur Aktivierung von Effektorfunktionen kommt, sondern dass auch Regulationsmechanismen anlaufen, die eine dämpfende Wirkung auf das Immunsystem des Empfängers ausüben können. Vor allem den sogenannten regulatorischen T-Zellen (Tregs) vom CD4+CD25+CD127lowFoxP3+ Phänotyp scheint hierbei eine Schlüsselfunktion zu zukommen. Im aktivierten Zustand können diese Zellen sowohl T-Zell-vermittelte Immunprozesse als auch Mechanismen des angeborenen Immunsystems (NK-Zellen, Makrophagen, etc.)

regulieren. Für den Zustand einer „operationalen Toleranz" nach Organtransplantation aber auch zur Verhinderung einer chronischen Transplantatabstoßung scheinen Tregs von besonderer Bedeutung zu sein.

Das Teilprojekt B1 im Sonderforschungsbereich 738 beschäftigt sich mit der Rolle von regulatorischen T-Zellen bei der Entwicklung von donorspezifischen Adaptationsmechanismen nach klinischer Organtransplantation. Es soll hierbei die Hypothese geprüft werden, dass es im Rahmen der Transplantation zu einer Induktion von Tregs kommen kann, die eine Spezifität für Alloantigene des Organspenders aufweisen und daher T-Zellantworten des Empfängers donorspezifisch unterdrücken können. Ziel ist es, diese Zellen zu isolieren, in vitro zu expandieren und hinsichtlich ihres Phänotyps, Wirkmechanismus´ und Genexpressionsmusters zu charakterisieren. Wir gehen davon aus, dass donorspezifische Tregs bei solchen Patienten zu finden sind, die im Verlauf nach Transplantation Adaptationsmechanismen gegen Alloantigene des Organspenders, nachgewiesen durch eine in vitro T-Zellhyporeaktivität, entwickelt haben.

Zunächst haben wir Patienten nach Erhalt einer Nieren-Lebendspende durchflusszytometrisch untersucht, um die Entwicklung von regulatorischen T-Zellen im Verlauf nach Transplantation im peripheren Blut zu beobachten. Ein typisches Merkmal von Tregs ist deren konstitutiv hohe Expressionsdichte von CD25 („CD25high"). Der Interleukin-2 Rezeptor (CD25) ermöglicht eine Aktivierung der T-Zellen und somit auch von Effektoren, weshalb die Ausschüttung von Interleukin-2 (IL-2) eine wichtige Komponente bei der Initiierung einer akuten Abstoßungsreaktion darstellt. Um diesen Signalweg zu unterbinden, ist es das Ziel einer Induktionstherapie mit dem anti-CD25-Antikörper Basiliximab eine Blockade des IL-2 Rezeptors zu bewirken. Nachgewiesenermaßen benötigen aber auch regulatorische T-Zellen exogenes Interleukin-2 zum Überleben. Es stellte sich daher die Frage, ob eine solche Antikörper-Therapie die Entwicklung von Tregs negativ beeinflusst oder sogar zu deren Zelltod führt. Bei einer vergleichenden Studie unserer nierentransplantierten Patienten ohne und mit Basiliximab-Induktion (2-fache Gabe; Tag 0 und 4 der Transplantation) konnten wir kürzlich zeigen, dass es nach Applikation des anti-CD25-Antikörpers zu einem vorübergehenden Verlust der CD4+CD25high regulatorischen T-Zellen zu kommen scheint (Abb. 1A). Durch eine zusätzliche Bestimmung der Expressionsdichten von CD127 und FoxP3 wurde jedoch deutlich, dass es allenfalls zu einem geringen Verlust an Tregs kommt. Vielmehr findet eine Herunterregulation der CD25-Expression statt und führt somit zu einer phänotypischen

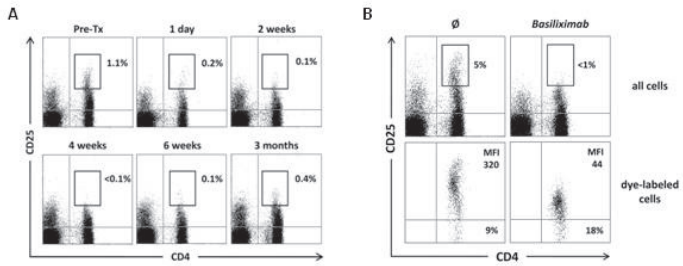


Abb. 1: Darstellung des vorübergehenden Verlustes der CD4+CD25high regulatorischen T-Zellen bei einem Patienten mit anti-CD25 Antikörpertherapie (A). Nachweis des Verlustes der CD25-Expression auf zuvor markierten regulatorischen T-Zellen durch eine 48-stündige Inkubation mit Basiliximab in vitro (B).

Veränderung der Tregs, welche mit einer klassischen CD4/CD25-Färbung nun nicht mehr nachweisbar sind. Mit Hilfe eines in vitro Modells, bei dem regulatorische T-Zellen zunächst durch eine Zellsortierung isoliert und anschließend mit einem Farbstoff markiert in die Ursprungspopulation zurückgegeben wurden, konnten wir dieses Phänomen auch künstlich induzieren (Abb. 1B). Weitere funktionelle Untersuchungen ergaben ebenfalls keine Einschränkung der supprimierenden Eigenschaften der regulatorischen T-Zellen durch eine Behandlung mit Basiliximab (Daten nicht gezeigt). Da dieser Antikörper nach 2-facher Applikation nur für ca. 3 Monate im Blut nachweisbar ist, scheint eine anti-CD25-Therapie die Entwicklung der Tregs nicht zu beeinträchtigen und damit einer möglichen Toleranz nach Transplantation nicht entgegenzuwirken (1).

In aktuellen Untersuchungen evaluieren wir derzeit die donorspezifische T-Zellreaktivität unserer Patienten mittels gemischter Lymphozytenkulturen. Im Rahmen der Nieren-Lebendspende steht hierfür durch Blutproben des Organspenders sehr leicht zugängliches donorspezifisches Antigen zur Verfügung. Die proliferative Antwort nach

Stimulation mit Antigenen des Organspenders wird mit der Reaktivität gegen Drittantigene („3rd party") verglichen, um so eine donorspezifische T-Zellhyporeaktivität zu ermitteln. Zusätzlich haben wir die Expansion von isolierten Tregs etabliert, so dass diese nun auch hinsichtlich ihres Phänotyps, Wirkmechanismus´ und Genexpressionsmusters näher charakterisiert werden können.

Projektleitung: R. Schwinzer, J. Klempnauer; Förderung: DFG SFB 738 Teilprojekt B1

Weitere Forschungsprojekte

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 V

Modifying consumptive coagulopathy following discordant porcine xenotransplantation - In vitro and in vivo analysis of enhanced HO-I expression on native and modified porcine cells and kidneys

Projektleitung: M. Winkler; Kooperationspartner: L.Friedrich, Anaesthesiologie; A.Tiede, Haematologie; Förderung: DFG-Transregio Forschergruppe „Xenotransplantation", FOR 535, Projekt IV

Funktionelle Charakterisierung genetischer Polymorphismen im Natürlichen Killer Genkomplex (NKC) mittels NKC-kongener Rattenstämme

Projektleitung: J. Hundrieser und D. Pöhnert; Förderung: VCH intern

Therapie des tertiären Hyperparathyreoidismus nach Nierentransplantation

Projektleitung: Scheumann GFW, Jäger MD; Förderung: IFB-Tx, Projekt 18

Sonographie, SPECT und PET zur Detektion von pathologisch veränderten Nebenschilddrüsen beim sekundären / tertiären Hyperparathyreoidismus

Projektleitung: Jäger MD, Scheumann GFW; Kooperationspartner: Müller JA, Nuklearmedizin; Förderung: VCH intern

Originalpublikationen

Beckmann J, Lück R, Klempnauer J. Nierentransplantation. Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date 2009;3(2):115-130

Beil S, Drube J, Gluer S, Lehner F, Ehrich JH, Pape L. End-stage renal disease due to ARPKD in the first months of life: Transplantation or dialysis? - Two case reports. Pediatr Transplant 2009;

Ciesek S, Rifai K, Bahr MJ, Boozari B, Steinmann E, Helfritz FA, Wedemeyer H, Manns MP, Gebel M. Membranous Budd-Chiari syndrome in Caucasians. Scand J Gastroenterol 2010;45(2):226-234

Dlaske H, Karaüzüm H, Monzon-Casanova E, Rudolf R, Starick L, Müller I, Wildner G, Diedrichs-Möhring M, Koch N, Miyoshi-Akiyama T, Uchiyama T, Wonigeit K, Fleischer B, Overbeck S, Rink L, Herrmann T. Superantigen-presentation by rat major histocompatibility complex class II molecules RT1.Bl and RT1.Dl. Immunology 2009;128(1 Suppl):e572-81

Döhring J, Scheumann G, Rondot S, Lorenz A, Schulze E, Dralle H, Raue F, Leidig-Bruckner G. New Mutations in the RET Protooncogene-L881V - Associated with Medullary Thyroid Carcinoma and -R770Q - in a Patient with Mixed Medullar/Follicular Thyroid Tumour. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009;DOI: 10.1055/s-0029-1241851

Emmanouilidis N, Müller JA, Jäger MD, Kaaden S, Helfritz FA, Güner Z, Kespohl H, Knitsch W, Knapp WH, Klempnauer

J, Scheumann GF. Surgery and radioablation therapy combined: introducing a 1-week-condensed procedure bonding total thyroidectomy and radioablation therapy with recombinant human TSH. Eur J Endocrinol 2009;161(5):763-769

Frei U, Daloze P, Vitko S, Klempnauer J, Reyes-Acevedo R, Titiz I, Fricke L, Bernasconi C, Ekberg H. Acute rejection in low-toxicity regimens: clinical impact and risk factors in the Symphony study. Clin Transplant 2009;DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01093.x

Hoechst B, Voigtlaender T, Ormandy L, Gamrekelashvili J, Zhao F, Wedemeyer H, Lehner F, Manns MP, Greten TF, Korangy F. Myeloid derived suppressor cells inhibit natural killer cells in patients with hepatocellular carcinoma via the NKp30 receptor. Hepatology 2009;50(3):799-807

Jaeckel E, Lehner F. Pankreas- und Inseltransplantation. Internist (Berl) 2009;50(5):536-549

Jüttner B, Brock J, Weissig A, Becker T, Studzinski A, Osthaus WA, Bornscheuer A, Scheinichen D. Dependence of platelet function on underlying liver disease in orthotopic liver transplantation. Thromb Res 2009;124(4):433-438

Jüttner B, Younes A, Weissig A, Ahrens J, Becker T, Scheinichen D. Reduced post-operative neutrophil activation in liver transplant recipients suffering from post-hepatitic cirrhosis. Clin Transplant 2009;DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01016.x

Kielstein JT, Eugbers C, Bode-Boeger SM, Martens-Lobenhoffer J, Haller H, Joukhadar C, Traunmuller F, Knitsch W, Hafer C, Burkhardt O. Dosing of daptomycin in intensive care unit patients with acute kidney injury undergoing extended dialysis--a pharmacokinetic study. Nephrol Dial Transplant 2009;DOI: 10.1093/ndt/gfp704

Koch M, Becker T, Lueck R, Neipp M, Klempnauer J, Nashan B. Basiliximab induction therapy in kidney transplantation: Benefits for long term allograft function after 10 years? Biologics 2009;3:51-56

Lehner F, Ramackers W, Bektas H, Becker T, Klempnauer J. Leberresektion bei nicht kolorektalen, nicht neuroendokrinen Lebermetastasen--ist die Resektion im Rahmen des „onko-chirurgischen" Therapiekonzeptes gerechtfertigt? Zentralbl Chir 2009;134(5):430-436

Leonhardt J, Kuebler JF, Turowski C, von Wasielewski R, Pfister ED, Becker T, Ure BM, Petersen C. Prognostische Marker bei Kindern mit Gallengangatresie. Chirurg 2009;80(7):628-633

Nashan B, Saliba F, Durand F, Barcena R, Herrero JI, Mentha G, Neuhaus P, Bowles M, Patch D, Bernardos A, Klempnauer J, Bouw R, Ives J, Mamelok R, McKay D, Truman M, Marotta P. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of mycophenolate mofetil in combination with standard-dose or reduced-dose tacrolimus in liver transplant recipients. Liver Transpl 2009;15(2):136-147

Neipp M, Jackobs S, Klempnauer J. Renal transplantation today. Langenbecks Arch Surg 2009;394(1):1-16

Oropeza M, Petersen B, Carnwath JW, Lucas-Hahn A, Lemme E, Hassel P, Herrmann D, Barg-Kues B, Holler S, Queisser AL, Schwinzer R, Hinkel R, Kupatt C, Niemann H. Transgenic expression of the human A20 gene in cloned pigs provides protection against apoptotic and inflammatory stimuli. Xenotransplantation 2009;16(6):522-534

Pescovitz MD, Nezakatgoo N, Lorber MI, Nashan B, Tedesco-Silva H Jr, Kasiske BL, de la Cruz FJ, Russ G, Campistol J, Keown PA, International Sirolimus Study Group. Prospective observational study of sirolimus as primary immunosuppression after renal transplantation. Transplantation 2009;88(8):1010-1018

Petersen B, Ramackers W, Tiede A, Lucas-Hahn A, Herrmann D, Barg-Kues B, Schuettler W, Friedrich L, Schwinzer R, Winkler M, Niemann H. Pigs transgenic for human thrombomodulin have elevated production of activated protein C. Xenotransplantation 2009;16(6):486-495

Pischke S, Suneetha P, Baechlein C, Barg-Hock H, Heim A, Kamar N, Schlue J, Strassburg C, Lehner F, Raupach R, Bremer B, Magerstedt P, Cornberg M, Seehusen F, Baumgaertner W, Klempnauer J, Izopet J, Manns M, Grummer B, Wedemeyer H. Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. Liver Transpl 2010;16(1):74-82

Plege A, Borns K, Baars W, Schwinzer R. Suppression of human T-cell activation and expansion of regulatory T cells by pig cells overexpressing PD-ligands. Transplantation 2009;87(7):975-982

Poehnert D, Broecker V, Mengel M, Nashan B, Koch M. Induction of chronic renal allograft dysfunction in a rat model with complete and exclusive MHC incompatibility. Transpl Immunol 2010;22(3-4):137-143

Strassburg CP, Lehner F, Kreipe HH. Clinical challenges and images in GI. Image 3: Madelung syndrome. Gastroenterology 2009;136(2):406, 732

Takebe A, Schrem H, Ringe B, Lehner F, Strassburg C, Klempnauer J, Becker T. Extended right liver grafts obtained by an ex situ split can be used safely for primary and secondary transplantation with acceptable biliary morbidity. Liver Transpl 2009;15(7):730-737

Teebken OE, Puschmann C, Rohde B, Burgwitz K, Winkler M, Pichlmaier AM, Weidemann J, Haverich A. Human iliac vein replacement with a tissue-engineered graft. Vasa 2009;38(1):60-65

Tian J, Rodriguez-Barbosa JI, Pabst O, Roemermann D, Foerster R, Beckmann J, Hoffmann MW. ADAP deficiency combined with costimulation blockade synergistically protects intestinal allografts. Transpl Int 2010;23(1):71-79

Tutarel O, Barg-Hock H, Pischke S, Bahr MJ, Kreipe HH, Greten TF, Manns MP, Strassburg CP. Mycosis fungoides with involvement of the larynx after liver transplantation in an adult. Am J Gastroenterol 2010;105(1):238-240

Velaga S, Herbrand H, Friedrichsen M, Jiong T, Dorsch M, Hoffmann MW, Förster R, Pabst O. Chemokine receptor CXCR5 supports solitary intestinal lymphoid tissue formation, B cell homing, and induction of intestinal IgA responses. J Immunol 2009;182(5):2610-2619

Vondran FW, Timrott K, Tross J, Kollrich S, Schwarz A, Lehner F, Klempnauer J, Becker T, Schwinzer R. Impact of Basiliximab on regulatory T-cells early after kidney transplantation: down-regulation of CD25 by receptor modulation. Transpl Int 2009;DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.01013.x

Wallemacq P, Goffinet JS, O'Morchoe S, Rosiere T, Maine GT, Labalette M, Aimo G, Dickson D, Schmidt E, Schwinzer R, Schmid RW. Multi-site analytical evaluation of the Abbott ARCHITECT tacrolimus assay. Ther Drug Monit 2009;31(2):198-204

Wedemeyer J, Brangewitz M, Kubicka S, Jackobs S, Winkler M, Neipp M, Klempnauer J, Manns MP, Schneider AS. Management of major postsurgical gastroesophageal intrathoracic leaks with an endoscopic vacuum-assisted closure system. Gastrointest Endosc 2010;71(2):382-386

Weismüller TJ, Negm A, Becker T, Barg-Hock H, Klempnauer J, Manns MP, Strassburg CP. The introduction of MELD-based organ allocation impacts 3-month survival after liver transplantation by influencing pretransplant patient characteristics. Transpl Int 2009;22(10):970-978

Weiss EH, Lilienfeld BG, Müller S, Müller E, Herbach N, Kessler B, Wanke R, Schwinzer R, Seebach JD, Wolf E, Brem G. HLA-E/human beta2-microglobulin transgenic pigs: protection against xenogeneic human anti-pig natural killer cell cytotoxicity. Transplantation 2009;87(1):35-43

Übersichtsarbeiten

Haller H, Richter N, Brocker V, Gwinner W, Gueler F, Schwarz A. Aktuelle Probleme der Nierentransplantation. Internist (Berl) 2009;50(5):523-535

Schrem H, Barg-Hock H, Strassburg CP, Schwarz A, Klempnauer J. Aftercare for patients with transplanted organs. Dtsch Arztebl Int 2009;106(9):148-156

Buchbeiträge, Monografien

Aschemann D, Scheumann G. Viszeral- und Transplantationschirurgie. In: Aschemann D. [Hrsg.]: OP-Lagerungen für Fachpersonal. Heidelberg: Springer Medizin, 2009. S.159-174

Abstracts

2009 wurden 55 Abstracts publiziert.

Promotionen

Plege, Annegret, (Dr. rer. nat.): Negative Kostimulation zur Verhinderung der humanen T-Zellreaktivität gegen porzines Xenoantigen

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

Direktor: Prof. Dr. Alexander Kapp
Tel.: 0511 / 9246-232 • E-Mail: derma@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/dermatologie.html

Forschungsprofil

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Klinik für Dermatologie, Allergologie 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 (DFG) 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 Ekzemkrankheiten wie die atopische Dermatitis oder das allergische 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, Allergologie und Venerologie die Forschungsabteilung „Immundermatologie und experimentelle Allergologie" gegründet, in der ein Teil der genannten Forschungsprojekte schwerpunktmäßig bearbeitet wird (siehe auch dort). Der Schwerpunkt Hauttumoren wird durch die Gründung des Hauttumorzentrums Hannover (HTZH) im Jahr 2005 dokumentiert. Im Rahmen des HTZH werden sowohl klinische als auch grundlagenwissenschaftliche Studien bei Hauttumoren durchgeführt mit Focus auf das maligne Melanom und auf Hauttumoren bei Organtransplantation.

Forschungsprojekte

Die Rolle des Histamin-H4-Rezeptors bei allergischen Entzündungen der Haut

Histamin ist ein wichtiger Mediator der allergischen Entzündung und vermittelt seine Effekte über vier bekannte Rezeptoren: Histamin-H1-Rezeptor (H1R), H2R, H3R und H4R. Bei allergischen Entzündungen der Haut wie der atopischen Dermatitis (AD) führt eine therapeutische Blockade des H1R mit sogenannten „Antihistaminika" häufig zu keinem großen klinischen Effekt. Der H4R wurde erst vor wenigen Jahren kloniert und da seine Expression auf Zellen des peripheren Immunsystems beschrieben wurde, gilt er als vielversprechender Rezeptor in der Pathogenese allergischer Erkrankungen. Das genaue Expressionsprofil und die Funktion des H4R auf Zellen des Immunsystems, insbesondere auf Zellen, die in allergischen Erkrankungen der Haut eine Rolle spielen, ist bisher nur unzureichend untersucht und verstanden. Daher untersuchen wir die Hypothese, dass der H4R eine pathogenetische Rolle bei allergischen Hauterkrankungen spielt, insbesondere bei der atopischen Dermatitis und bei dem allergischen Kontaktekzem.
Diese Hypothese prüfen wir mit folgenden Arbeitsschwerpunkten:

1. Untersuchung der Expression und Regulation des H4R auf normalen humanen und murinen dendritischen Zellen (DC) und T-Zellen einschließlich deren für allergische Erkrankungen der Haut relevanter Untergruppen.

In allergischen Hauterkrankungen wie der atopischen Dermatitis spielen mehrere DC-Subpopulationen eine Rolle: die im Blut zirkulierenden Monozyten, die in der Epidermis angesiedelten antigen-präsentierenden Langerhanszellen und die nur in kranker Haut vorkommenden inflammatorischen dendritischen epidermalen Zellen (IDEC). Wir konnten in Untersuchungen an diesen Zellen die Expression des H4R zeigen (Gutzmer et al, J Immunol 2005; Dijstra et al, J Allergy Clin Immunol 2007; Gschwandtner et al, Allergy 2009; Dijkstra et al, J Invest Dermatol 2008). Auch auf murinen

DC, die in vitro aus dem Knochenmark von NMRI- und BALB/c-Mäusen generiert wurden (bone marrow derived DC, BMDC) konnte der H4R nachgewiesen werden (Bäumer et al, Allery 2008).

Auch T-Zellen spielen in der Pathologie der atopischen Dermatitis eine wichtige Rolle, da man sowohl eine erhöhte Anzahl zirkulierender T-Zellen sowie infiltrierender T-Zellen in der betroffenen Haut beobachtet. Die bisherigen Untersuchungen zur Interaktion von Histamin und T-Zellen beschäftigten sich vorwiegend mit H1R und H2R (Jutel et al., Nature 2001). Wir konnten im Rahmen dieses Projektes zum ersten Mal zeigen, dass humane CD4+ T-Zellen den H4R exprimieren und dass der H4R unter Th2 Bedingungen hochreguliert wird (Gutzmer et al, J Allergy Clin Immunol 2009).

2. Untersuchung der Signaltransduktion und der immunologischen Effekte einer H4R Stimulation bei normalen humanen DC und T-Zellen.

Funktionelle Untersuchungen auf den in Punkt 1 beschriebenen Zellen haben Effekte gezeigt, die bei der atopischen Dermatitis relevant sein dürften.

Auf den verschiedenen DC Subtypen kommt es nach der Stimulation des H4R zur Mobilisierung von Calcium und einer Verringerung der Produktion von CCL2 und IL-12. Des Weiteren kommt es zur Induktion von Chemotaxis, wie in Abbildung 1 beispielhaft für Langerhans Zellen gezeigt wird.

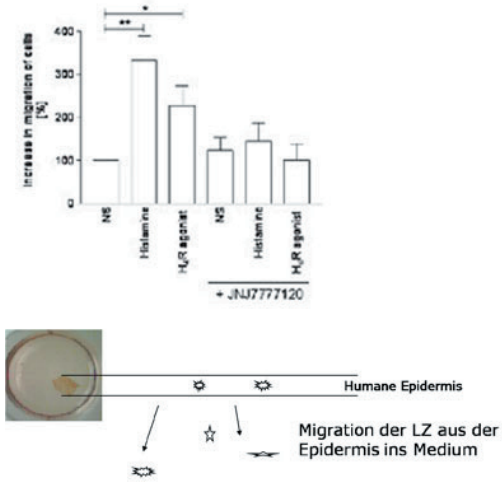


Abb. 1: Die Stimulation des H4R induziert die Migration von humanen Langerhans Zellen (LZ) aus der Epidermis. Nach 48h Stimulation mit 10 µM Histamin oder dem H4R Agonisten 4-Methylhisatmine migrieren LC aus der Epidermis in das Kulturmedium. Durch Vorinkubation mit dem H4R Antagonisten JNJ7777120 konnte dieser Effekt geblockt werden.Der Mittelwert und SEM von sieben Experimenten wird gezeigt, es wurde auf die nicht-stimulierte Kontrolle normalisiert, 100% entsprechen 1200 LZ/mg Epidermis. (Abbildung aus Gschwandtner et al, Allergy 2009)

Th2-Zellen reagieren auf die Stimulation des H4R mit der Induktion des Transkriptionsfaktors AP-1 und vermehrter IL-31-Produktion (Abbildung 2). IL-31 spielt insbesondere bei der Induktion von Juckreiz eine Rolle. CD4+ T-Zellen von Patienten mit atopischer Dermatitis reagierten mit einer stärkeren IL-31 Produktion als Zellen von Hautgesunden, so dass hier eine neue Verbindung zwischen Histamin, T-Zellen und Juckreiz bei der atopischen Dermatitis bestehen könnte (Abbildung 2).

3. Effekt der Blockade des H4R (und der Kombination H1R und H4R Blockade) bei allergischen Hauterkrankungen in der Maus (in Zusammenarbeit mit der AG Prof. Bäumer und Prof. Kietzmann, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover)

Im murinen Modell der allergischen Dermatitis hervorgerufen durch die Haptene DNCB und TDI zeigten sich keine signifikanten Beeinflussungen des Entzündungsgeschehens durch die Gabe von H4R-Antagonisten, jedoch konnte der hapteninduzierte Juckreiz signifikant gehemmt werden, was für eine zentrale Rolle des H4R bei allergenbedingtem Juckreiz spricht. Ob die geringfügige Beeinflussung des Juckreiz am verwendeten Tiermodell (nur die akute Phase

wurde untersucht) oder der kurzen Halbwertszeit des untersuchten H4R-Antagonisten lag, soll nun im chronischen Dermatitis-Modell und in H4R-defizienten Mäusen näher untersucht werden.

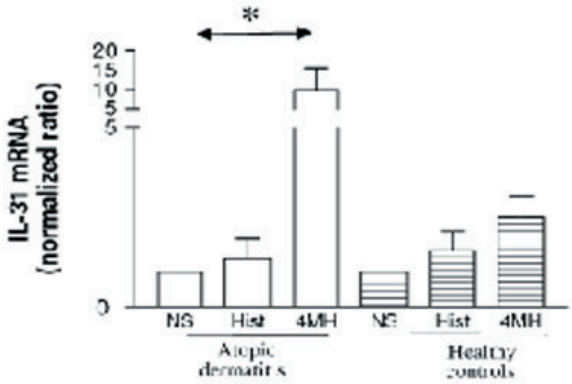


Abb. 2: Die Stimulation des H4R führt zur Induktion von IL-31 auf mRNA-Ebene. Mononukleare Zellen des peripheren Blutes wurden mit Staphylokokkus Enterotoxin B (SEB) in Kombination mit 10 µM Histamin oder dem H4R-Agonisten 4-Methylhistamine stimuliert. In Zellen von Patienten mit atopischer Dermatitis wurde signifikant mehr IL-31-mRNA nach der Stimulation des H4R produziert als in Zellen von gesunden Kontrollpersonen. (Abbildung aus Gutzmer et al, J Allergy Clin Immunol 2009)

4. Ermittlung der Expression der vier Histaminrezeptoren und Untersuchung immunmodulatorischer und chemotaktischer Effekte von Histamin auf T-Zellen und DC von Patienten mit atopischer Dermatitis im Vergleich zu Hautgesunden und Patienten mit anderen entzündlichen Hauterkrankungen.

Die zentrale Frage unseres Projektes ist, ob der H4R eine Rolle bei Ekzemerkrankungen der Haut spielt, insbesondere bei der atopischen Dermatitis. Daher haben wir untersucht, ob Zellen von Patienten mit atopischer Dermatitis ein anderes Expressionsmuster des H4R zeigen als Zellen von Patienten mit anderen entzündlichen Hauterkrankungen oder Hautgesunden. Wir stellten fest, dass CD4+ T-Zellen im peripheren Blut von Patienten mit AD mehr H4R exprimieren als Hautgesunde (Abbildung 3).

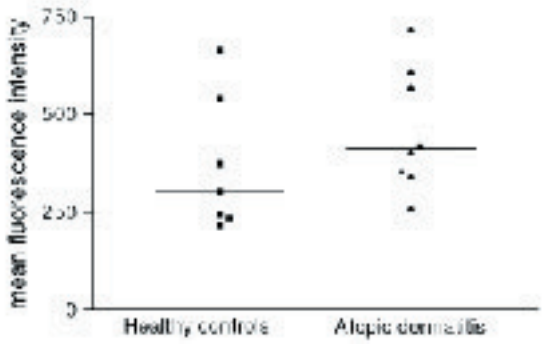


Abb. 3: CD4+ T-Zellen von Patienten mit atopischer Dermatitis exprimieren mehr H4R als Zellen von gesunden Kontrollpersonen. Die Expressionsdichte des H4R auf CD4+ T-Zellen von 8 Patienten mit atopischer Dermatitis und 7 Kontrollpersonen wurde mittels Durchflusszytometrie bestimmt.

Bislang nicht publizierte Untersuchungen zeigen, dass myeloide dendritische Zellen (aber nicht plasmazytoide DC und eine weitere Untergruppe von DC, die SLAN-DC) und Keratinozyten von Patienten mit AD eine höhere H4R Expression zeigen im Vergleich zu Patienten mit Psoriasis, Lupus erythematodes und Hautgesunden. Diese bislang deskriptiven Daten wollen wir an größeren Patientengruppen und an Zellen aus der Haut überprüfen. Darüber hinaus sind Untersuchungen zu funktionellen Unterschieden und zu den Mechanismen der Hochregulation bei atopischer Dermatitis geplant.

Die bislang durchgeführten Arbeiten konnten die Hypothese untermauern, dass der H4R eine Rolle in der allergischen Entzündung der Haut, insbesondere bei Ekzemerkrankungen wie dem atopischen Ekzem spielt.

Eine zentrale Frage die sich aus den bisherigen Untersuchungen ergibt, ist, ob eine H4R-Aktivität „netto" zu einer Abschwächung oder Verstärkung der Entzündung führt und ob eine therapeutische Aktivierung oder Blockade des H4R sinnvoll ist. Die bisherigen In-vitro-Befunde zeigen sowohl proinflammatorische Effekte (Induktion von Chemotaxis und

IL-31) als auch antiinflammatorische Effekte (Suppression von Zytokinen der IL-12 Familie und des Chemokins CCL2). Um diese zentrale Frage weiter zu bearbeiten wird die Rolle des H4R auf bestimmten Zellpopulationen (insbesondere auf bestimmten T-Zell-Subpopulationen und Keratinozyten), auf denen bisher zwar die Expression des H4R nachgewiesen werden konnte, jedoch die Funktion noch unklar ist, untersucht. Zusätzlich charakterisieren wir das Entzündungsgeschehen in H4R-defizienten Mäusen und etablieren ein Hautmodell zur Untersuchung des humanen Systems mit dem langfristigen Ziel, den H4R als therapeutische Zielstruktur bei Ekzemerkrankungen zu evaluieren.

Referenzen:

Bäumer,W., Wendorff,S., Gutzmer,R., Werfel,T., Dijkstra,D., Chazot,P., Stark,H., and Kietzmann,M. (2008). Histamine H4 receptors modulate dendritic cell migration through skin--immunomodulatory role of histamine. Allergy 63, 1387-1394.

Dijkstra,D., Leurs,R., Chazot,P., Shenton,F.C., Stark,H., Werfel,T., and Gutzmer,R. (2007). Histamine downregulates monocyte CCL2 production through the histamine H(4) receptor. J. Allergy Clin. Immunol. 120 (2): 300-307

Dijkstra,D., Stark,H., Chazot,P.L., Shenton,F.C., Leurs,R., Werfel,T., and Gutzmer,R. (2008). Human inflammatory dendritic epidermal cells express a functional histamine H4 receptor. J. Invest Dermatol. 128, 1696-1703.

Jutel,M., Watanabe,T., Klunker,S., Akdis,M., Thomet,O.A., Malolepszy,J., Zak-Nejmark,T., Koga,R., Kobayashi,T., Blaser,K., and Akdis,C.A. (2002). Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expession of H1 and H2 receptors. Nature 413 (6854): 420-425

Gutzmer,R., Diestel,C., Mommert,S., Kother,B., Stark,H., Wittmann,M., and Werfel,T. (2005). Histamine H4 receptor stimulation suppresses IL-12p70 production and mediates chemotaxis in human monocyte-derived dendritic cells. J. Immunol. 174, 5224-5232.

Gutzmer,R., Mommert,S., Gschwandtner,M., Zwingmann,K., Stark,H., and Werfel,T. (2009). The histamine H4 receptor is functionally expressed on T(H)2 cells. J. Allergy Clin. Immunol. 123, 619-625.

Gschwandtner M, Roßbach K, Dijkstra D, Bäumer W, Kietzmann M, Stark H, Werfel T, Gutzmer R. (2009). Expression of a Functional Histamine H4 Receptor on Murine and Human Langerhans cells. Allergy, epub ahead of print: DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02279.x.

Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kietzmann, Manfred (Prof. Dr. med.vet.), Bäumer, Wolfgang (Prof. Dr. med.vet.), Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Tierärztliche Hochschule Hannover; Stark, Holger (Prof. Dr.), Institut für pharmazeutische Chemie, ZAFES/Liff /CMP, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt/Main; Förderung: DFG: Gu434/5-1 und GRK1441, EU: COST BM0806

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: DFG Gu434/5-1, EU (COST action BM0806, Recent advances in Histamine receptor H4R research)

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 und Wirtschaft

Entwicklung eines topisch anwendbaren Prototyps des antimikrobiellen Peptids HBD-2 zur Reduktion der hautbesiedlung mit Staphylococcus aureus

Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen (AIF), Projektträger des BMWi und Wirtschaft

Untersuchung von prognostisch relevanten Parametern bei der atopischen Dermatitis

Projektleitung: Wichmann, Katja (Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schnuch, Axel (Prof. Dr. med.) IVDK-Zentrale,Universität Göttingen; Förderung: Karl-Wilder-Stiftung

Präklinische Evaluation von selbst-differenzierenden und selbst-eliminierenden dendritischen Zellen zum Einsatz in der immunologischen und zytotoxischen Therapie des malignen Melanoms

Projektleitung: Satzger, Imke (Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Untersuchung zur Rolle von erhitzten birkenpollenassoziierten Nahrungsmitteln bei der atopischen Dermatitis

Projektleitung: Wichmann, Katja (Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: MHH (HiLF) und Wirtschaft

Pathogenetische Rolle der miRNA beim malignen Melanom

Projektleitung: Satzger, Imke (Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.)

Untersuchungen zu neuroimmunen Mechanismen bei chronisch entzündlichen Hauterkrankungen

Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.), Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.)

Pathogenetische Rolle von Granulozyten bei allergischen Entzündungsreaktionen der Haut und ihre Modulation durch anti-inflammatorische Medikamente

Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.)

Prognostische und therapeutische Konsequenzen der Schildwächterlymphknotenbiopsie bei Melanompatienten

Projektleitung: Satzger, Imke (Dr.med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.)

Apoptosemechanismen eosinophiler Granulozyten

Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.)

Untersuchung anti-inflammatorischer Medikamente auf die Serumaktivität bei Autoimmunurtikaria

Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.)

Untersuchungen zur Pathogenese der chronischen Urtikaria

Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.)

In-vitro Diagnostik von Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen

Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.)

Hauterkrankungen bei Patienten nach Organtransplantation

Projektleitung: Satzger, Imke (Dr.med.), Alter, Mareike (Dr. med.); Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.)

Untersuchung des Einflusses von Calcineurininhibitoren auf die Interaktion zwischen Keratinozyten und T-Lymphozyten

Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Wichmann, Katja (Dr. med.)

Originalpublikationen

Alter M, Wittmann M, Völker B, Kapp A, Werfel T, Gutzmer R. Erfolgreiche Therapie des Pemphigus foliaceus mit Rituximab, Bericht über 3 Patienten. Hautarzt 2009;60(9):743-748

Boeckmann L, Schirmer M, Rosenberger A, Struever D, Thoms KM, Gutzmer R, Has C, Kunz M, Kuschal C, Laspe P, Schoen MP, Brockmoeller J, Emmert S. Effect of DNA repair host factors on temozolomide or dacarbazine melanoma treatment in Caucasians. Pharmacogenet Genomics 2009;19(10):760-769

Boeckmann L, Thoms KM, Gutzmer R, Has C, Kunz M, Kuschal C, Laspe P, Struever D, Emmert S. Modulation of the efficacy of temozolomide and dacarbazine melanoma treatment by DNA-repair factors in vivo and in vitro. Int J Clin Pharmacol Ther 2009;47(1):33-35

Bullerkotte U, Wieczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. Allergy 2009;DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02268.x

Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A, Gelmetti C, Svensson A, Deleuran M, Calza AM, Giusti F, Lübbe J, Seidenari S, Ring J, for the European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x

De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Blanca M, Correia S, Erdman S, Jermann JM, Kanny G, Kowalski M, Mayorga L, Medrala W, Merk A, Sturm GJ, Sainte-Laudy J, Schneider MS, Sczczeklik A, Weber JM, Wedi A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome. A multicenter study. I. Clinical findings and in vitro diagnosis. J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19(5):355-369

Gschwandtner M, Rossbach K, Dijkstra D, Baumer W, Kietzmann M, Stark H, Werfel T, Gutzmer R. Murine and

human Langerhans cells express a functional histamine H receptor: modulation of cell migration and function. Allergy 2009;DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02279.x

Gutzmer R, Mommert S, Gschwandtner M, Zwingmann K, Stark H, Werfel T. The histamine H4 receptor is functionally expressed on T(H)2 cells. J Allergy Clin Immunol 2009;123(3):619-625

Haubrock M, Daschner A, Diepgen TL, Fartasch M, Gieler U, Korsch E, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R, Schmid-Ott G, Schnopp C, Staab D, Wahn U, Werfel T, Wittenmeier M, Szczepanski R. Gesundheitsökonomische Aspekte der Prävention im Rahmen des Modellvorhabens zur besseren Vorsorge und Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit atopischem Ekzem (Neurodermitis). Gesundh ökon Qual manag 2009;14(4):191-199

Kasraie S, Niebuhr M, Werfel T. Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins. Allergy 2009;DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02255.x

Kunte C, Schuh T, Eberle JY, Baumert J, Konz B, Volkenandt M, Ruzicka T, Schmid-Wendtner MH. The use of high-resolution ultrasonography for preoperative detection of metastases in sentinel lymph nodes of patients with cutaneous melanoma. Dermatol Surg 2009;35(11):1757-1765

Kupfer J, Gieler U, Diepgen TL, Fartasch M, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R, Schnopp C, Szczepanski R, Staab D, Werfel T, Wittenmeier M, Wahn U, Schmid-Ott G. Structured education program improves the coping with atopc dermatitis in children and their parents - a multicenter, randomized controlled trial. J Psychosom Res 2009;DOI: 10.1016/j.jpsychores.2009.04.014

Lim HD, Adami M, Guaita E, Werfel T, Smits RA, de Esch IJ, Bakker RA, Gutzmer R, Coruzzi G, Leurs R. Pharmacological characterization of the new histamine H4 receptor agonist VUF 8430. Br J Pharmacol 2009;157(1):34-43

Niebuhr M, Gutzmer R, Hirschfeld D, Kupsch E, Volker B, Kapp A, Werfel T. Riesenkeratoakanthom bei einem immunkompetenten Patienten mit Nachweis von HPV 11. Hautarzt 2009;60(3):229-232

Niebuhr M, Kapp A, Werfel T. Hämatogenes allergisches Kontaktekzem nach oraler Nickelexposition. Hautarzt 2009;60(2):128-130

Niebuhr M, Langnickel J, Sigel S, Werfel T. Dysregulation of CD36 upon TLR-2 stimulation in monocytes from patients with atopic dermatitis and the TLR2 R753Q polymorphism. Exp Dermatol 2009;DOI: 10.1111/j.1600-0625.2009.00989.x

Niebuhr M, Lutat C, Sigel S, Werfel T. Impaired TLR-2 expression and TLR-2-mediated cytokine secretion in macrophages from patients with atopic dermatitis. Allergy 2009;DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02050.x

Ott H, Sieber J, Brehler R, Folster-Holst R, Kapp A, Klimek L, Pfaar O, Merk H. Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study. Allergy 2009;64(1):179-186

Pfab F, Huss-Marp J, Gatti A, Fuqin J, Athanasiadis GI, Irnich D, Raap U, Schober W, Behrendt H, Ring J, Darsow U. Influence of acupuncture on type I hypersensitivity itch and the wheal and flare response in adults with atopic eczema - a blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial. Allergy 2009;DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02284.x

Potter PC, Kapp A, Maurer M, Guillet G, Jian AM, Hauptmann P, Finlay AY. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients. Allergy 2009;64(4):596-604

Raap U, Stiesch M, Reh H, Kapp A, Werfel T. Investigation of contact allergy to dental metals in 206 patients. Contact Dermatitis 2009;60(6):339-343

Raap U:, Kenneweg C, Kapp A, Werfel T. Therapierefraktäres Handekzem: neue und seltener angewandte Therapieoptionen. Hautnah 2009;3:14-16

Rossbach K, Wendorff S, Sander K, Stark H, Gutzmer R, Werfel T, Kietzmann M, Baumer W. Histamine H4 receptor antagonism reduces hapten-induced scratching behaviour but not inflammation. Exp Dermatol 2009;18(1):57-63

Satzger I, Mattern A, Kuettler U, Weinspach D, Voelker B, Kapp A, Gutzmer R. MicroRNA-15b represents an independent prognostic parameter and is correlated with tumor cell proliferation and apoptosis in malignant melanoma. Int J Cancer 2009;DOI: 10.1002/ijc.24960

Satzger I, Volker B, Kofahl-Krause D, Ganser A, Kapp A, Gutzmer R. Intravaskuläre B-Zell-Lymphome: ein hetero-

genes Krankheitsbild, dargestellt an 2 Patienten. Hautarzt 2009;60(2):131-136

Schefzyk M, Bruder M, Schmiedl A, Stephan M, Kapp A, Wedi B, Raap U. Eosinophil granulocytes: functional differences of a new isolation kit compared to the isolation with anti-CD16-conjugated MicroBeads. Exp Dermatol 2009;18(7):653-655

Schmid-Ott G, Jaeger B, Boehm T, Langer K, Stephan M, Raap U, Werfel T. Immunological effects of stress in psoriasis. Br J Dermatol 2009;160(4):782-785

Thomas P, Braathen LR, Dorig M, Aubock J, Nestle F, Werfel T, Willert HG. Increased metal allergy in patients with failed metal-on-metal hip arthroplasty and peri-implant T-lymphocytic inflammation. Allergy 2009;64(8):1157-1165

Werfel T. Epicutaneous allergen administration: a novel approach for allergen-specific immunotherapy? J Allergy Clin Immunol 2009;124(5):1003-1004

Werfel T. Rötung, Risse, Schuppen, Bläschen, Juckreiz der Hand. Fragen Sie zuerst nach dem Beruf!. MMW Fortschr Med 2009;151(19):31-34

Werfel T. Topical use of pimecrolimus in atopic dermatitis: Update on the safety and efficacy. J Dtsch Dermatol Ges 2009;7(9):739-742

Wichmann K, Uter W, Weiss J, Breuer K, Heratizadeh A, Mai U, Werfel T. Isolation of alpha-toxin-producing Staphylococcus aureus from the skin of highly sensitized adult patients with severe atopic dermatitis. Br J Dermatol 2009;161(2):300-305

Wittmann M, Zeitvogel J, Wang D, Werfel T. IL-27 is expressed in chronic human eczematous skin lesions and stimulates human keratinocytes. J Allergy Clin Immunol 2009;124(1):81-89

Übersichtsarbeiten

Borowski C, Kopp M, Reese I, Sitter H, Werfel T, Schäfer T. S3-Leitlinie Allergieprävention – Update 2009. Allergo J 2009;18(5):332-341

Kleine-Tebbe J, Ballmer-Weber B, Beyer B, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M, Huttegger I, Jappe U, Jäger L, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Reese I, Saloga J, Szépfalusi Z, Vieths S, Worm M, Zuberbier T, Werfel T. S2-Leitlinie: In-vitro-Diagnostik und molekulare Grundlagen von IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien. Allergo J 2009;18(2):132-146

Kleine-Tebbe J, Bufe A, Ebner C, Eigenmann P, Friedrichs F, Fuchs T, Hutegger I, Jung K, Klimek L, Kopp M, Lässig W, Merk H, Niggemann B, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Sitter H, Virchow JC, Wedi B, Worm M. Leitlinie: Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Allergo J 2009;18(7):508-537

Kleine-Tebbe J, Reese I, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M, Heratizadeh A, Huttegger I, Jäger L, Jappe U, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Saloga J, Szépfalusi Z, Zuberbier T, Werfel T, Vieths S, Worm M. Keine Empfehlung für IgG- und IgG4-Bestimmungen gegen Nahrungsmittel. Allergo J 2009;18(4):267-268

Kleine-Tebbe J, Reese I, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M, Heratizadeh A, Huttegger I, Jäger L, Jappe U, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Saloga J, Szépfalusi Z, Zuberbier T, Werfel T, Vieths S, Worm M. Keine Empfehlung für IgG- und IgG4-Bestimmungen gegen Nahrungsmittel. Allergologie 2009;32(8):320-321

Mrowietz U, Klein CE, Reich K, Rosenbach T, Ruzicka T, Sebastian M, Werfel T. Cyclosporine therapy in dermatology. J Dtsch Dermatol Ges 2009;7(5):474-479

Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I, Sitter H, Werfel T, Schafer T. Allergy prevention. Dtsch Arztebl Int 2009;106(39):625-631

Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I, Sitter H, Werfel T, Schafer T. Allergy prevention. J Dtsch Dermatol Ges 2009;DOI: 10.1111/j.1610-0387.2009.07313.x

Pfaar O, Raap U, Holz M, Hormann K, Klimek L. Pathophysiology of itching and sneezing in allergic rhinitis. Swiss Med Wkly 2009;139(3-4):35-40

Raap U, Braunstahl GJ. The role of neurotrophins in the pathophysiology of allergic rhinitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010;10(1):8-13

Satzger I, Küttler U, Völker B, Schenck F, Kapp A, Gutzmer R. Anal Mucosal Melanoma with KIT-Activating Mutation and Response to Imatinib Therapy - Case Report and Review of the Literature. Dermatology 2010;220(1):77-81

Valenta R, Mittermann I, Werfel T, Garn H, Renz H. Linking allergy to autoimmune disease. Trends Immunol 2009;30(3):109-116

Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. Allergy Asthma Clin Immunol 2009;5(1):10

Werfel T, Aberer W, Augustin M, Bidermann T, Folster-Holst R, Friedrichs F, Gieler U, Heratizadeh A, Kapp A, Przybilla B, Rietschel E, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Sitters H, Staab D, Szczepanski R, Vieluf D, Voigtmann I, Worm M, Leitliniengruppe. Neurodermatitis: S2 guidelines. J Dtsch Dermatol Ges 2009;7(Suppl 1):S1-46

Werfel T, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Reese I, Saloga J, Vieths S, Zuberbier T, German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), Medical Association of German Allergologists (ADA), German Society of Pediatric Allergology. Approach to suspected food allergy in atopic dermatitis. Guideline of the Task Force on Food Allergy of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the Medical Association of German Allergologists (ADA) and the German Society of Pediatric Allergology (GPA). J Dtsch Dermatol Ges 2009;7(3):265-271

Werfel T, Lepp U, Worm M. Stringent elimination diet. Dtsch Arztebl Int 2009;106(7):115; author reply 115-6

Werfel T. Inside-Out. Probiotika und atopische Dermatitis. Hautarzt 2009;60(10):802-808

Werfel T. The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. J Invest Dermatol 2009;129(8):1878-1891

Wittmann M, Macdonald A, Renne J. IL-18 and skin inflammation. Autoimmun Rev 2009;9(1):45-48

Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Kapp A, Merk HF, Rogala B, Saini S, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Schünemann H, Staubach P, Vena GA, Wedi B, Maurer M. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2009;64(10):1417-1426

Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau AM, Grattan CE, Kapp A, Maurer M, Merk HF, Rogala B, Saini S, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Schünemann H, Staubach P, Vena GA, Wedi B. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. Allergy 2009;64(10):1427-1443

Buchbeiträge, Monografien

Gutzmer R. Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei malignem Melanom in der Schwangerschaft und im Kindesalter. In: Szeimies RM, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M. [Hrsg.]: Tumoren der Haut: Grundlagen Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie. Stuttgart u.a.: Thieme, 2009. S.415-422

Kapp A, Wedi B. Dauerbrenner Urtikaria. In: Ruzicka T, Wolff H, Thomas P, Prinz J. [Hrsg.]: Fortschritte der Praktischen Dermatologie und Venerologie, Band 21. 1. Aufl. Berlin: Springer, 2009. S.154-159

Kobelt A, Gutenbrunner C, Ehlebracht-König I, Schmidt-Ott G, Jacobi C, Schulz K, Nounla J, Machens R, Feige A, Bremen WV, Ricken U, Geib U, Backhaus S, Schuler U, Karpinski N, Grosch E, Petermann F. Reliabilität und Validität des Hannoverschen Screenings der subjektiven Rehabilitationsbedürftigkeit für den Einsatz in der ärztlichen Praxis, in Krankenkassen und im Betrieb. In: Rehabilitationswissenschaftliches Kolloquium, Reimann A, Deutsche Rentenversicherung Bund. [Hrsg.]: 18. Rehabilitationswissenschaftliches Kolloquium: Innovation in der Rehabilitation; Kommunikation und Vernetzung vom 9. bis 11. März 2009 in Münster. Sonderausg. der DRV Berlin: Deutsche Rentenversicherung Bund, 2009. S.117-119 (DRV-Schriften; 83)

Wedi B, Frieri M. Mastocytosis. In: Mahmoudi M. [Hrsg.]: Challenging cases in allergy and immunology. 1. Aufl. Dordrecht, London: Humana Pr., 2009. S.193-212

Wedi B, Kapp A. Angio-oedema and urticaria. In: Custovic A, Platts-Mills TAE. [Hrsg.]: Managing allergy. 1. Aufl. London: Clinical Publ., 2009. S.111-130

Wedi B, Kapp A. Urticaria and Angioedema. In: Mahmoudi M. [Hrsg.]: Challenging Cases in Allergy and Immunology. Totowa, NJ: Humana Press, 2009. S.41-55

Wedi B. Kontaktekzeme. In: Schöfer H, Baur-Beger S. [Hrsg.]: Derma-Net-Online 2009. Wiesbaden: BBS-Verl., 2009. S.1-12

Werfel Thomas. Allergieprävention und Behandlung der atopischen Dermatitis mit Probiotika. In: Bischoff SC. [Hrsg.]: Probiotika, Präbiotika und Synbiotika. Stuttgart: Thieme, 2009. S.276-282

Abstracts

2009 wurden 32 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.): W1-Juniorprofessur für entzündliche Hautkrankheiten

Promotionen

AlGazal, Michel (Dr. med.): Prognostische Wertigkeit des Schildwächterlymphknotens für Patienten mit malignem Melanom

Büsing, Martina (Dr. med.): Die Wertigkeit der Stichprovokation mit lebenden Insekten zur Therapiekontrolle der spezifischen Immuntherapie bei Hymenopterengiftallergie

Zwingmann, Katja (Dr. med.): Expression und Funktion des Histamin H4-Rezeptors auf humanen T-Zellen

Diplome

Gschwandtner, Maria (PhD): Rolle des Histamin H4R im Vergleich zu anderen Histaminrezeptoren bei chronisch entzündlichen Hauterkrankungen

Master

Blume, Jonas (M.Sc.): Einfluss von HBD-2 auf die Genexpression von Immunzellen

Stipendien

Gschwandtner, Maria (PhD): Reisestipendium der European Histamine Research Society, Fa. Pfizer.

Kasraie, Sadaf (PhD): Reisestipendium: Teilnahme am World Immune Regulation Meeting in Davos, Fa. Glaxo Smith-Kline; Reisestipendium zum 4. Deutschen Allergiekongress in Berlin, Hannover Biomedical Research School (HBRS) MHH.

Wissenschaftspreise

Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.): Froschungspreis Atopische Dermatitis der Stiftung Pro Derma, Hamburg: Beitrag: The histamine H4 receptor is functionally expressed on Th2 cells. J Allergy Clin Immunol 123: 619-625

Gschwandtner, Maria (PhD): „Histamine H4 receptor-mediated modulation of Langerhans cell function and migration", Mainzer Allergieworkshop; Im Rahmen dieser Auszeichnung wurde sie als Stipendiatin zum 4. Gemeinsamen Deutschen Allergiekongress in Berlin eingeladen, um ihre Arbeit dort zu präsentieren; Astellas Förderpreis Dermatologie: „Die Aktivierung des Histaminrezeptors-1 auf Keratinozyten führt zur vermehrten Produktion von Matrixmetalloproteinase-9: ein neuer Mechanismus in der Pathologie entzündlicher Hauterkrankungen"; Art A. Hancock Young Investigator Award der European Histamine Research Society (EHRS), Abbott Laboratories: Murine and human Langerhans cells express a functional histamine H4 receptor: Modulation of cell migration and function

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.): Nachwuchsforschungspreis des Arbeitskreises pruritusforschung der Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Forschung (ADF).

Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.): Vortragspreis beim World Immune Regulation Meeting in Davos für den Vortrag zur Rolle des Histamin-4-Rezeptors auf humanen T-Zellen

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.): Fachgutachter für wissenschaftliche Zeitschriften, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); Deutsche Krebshilfe

Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.): Fachgutachter: Landesstiftung Baden-Württemberg, OAQ der Schweizerischen Hochschulen, Forschung und Kunst, den Schweizerischen Nationalfond, den Österreichischer Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung; Mitherausgeber: Zeitschriften Hautarzt und Allergo Journal; Mitglied des Editorial Boards von Allergologie, Int Arch Allergy Immunol.; Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.): Scientific Editor der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI); Mitglied der Task Force European Exam on Allergology and Clinical Immunology der EAACI; Board Member der Section Dermatology der EAACI; Fachgutachter wissenschaftliche Zeitschriften.

Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.): Leitlinienbeauftragter der Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI); Leiter: Subkommission Allergologie der Kommission Qualitätssicherung der Deutschen

Dermatologischen Gesellschaft (DDG); Gutachter: OAQ der Schweizerischen Hochschulen; Gutachtertätigkeit für medizinische Promotionsarbeiten an der Charité Berlin; Mitglied des Editorial Board von Case Reports in Medicine; Mitglied des Advisory Board von Allergologie, Allergo J; Mitglied des Web Editorial Board der World Allergy Organisation (WAO)

Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: Deutsche Forschungsgemeinschaft; medizinische Promotionsarbeiten an der Charité Berlin; Hauptschriftleiter der Zeitschrift Allergologie; Mitglied des Editorial Boards von Hautarzt, JDDG, Allergo J, Allergy, Int Arch Allergy Clin Immunol. Section Editor Dermatology 2009 in Curr Opin Allergy Clin Immunol; Chairman der IG Food Allergy der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie, Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie.

Abteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie

Leiter: Prof. Dr. Thomas Werfel
Tel.: 0511 / 9246-450 • E-Mail: werfel.thomas@mh-hannover.de • 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, Allergologie 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 566 und im 2006 gegründeten DFG-Graduiertenkolleg „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, Allergologie und Venerologie verwiesen.

Forschungsprojekte

Forschungsschwerpunkt: Untersuchungen zur Bedeutung des TLR-2 für die häufige bakterielle Hautkolonisierung mit Staphylococcus aureus bei atopischer Dermatitis

Die atopische Dermatitis (AD) ist eine der häufigsten chronisch entzündlichen Hauterkrankungen mit steigender Prävalenz, von der 10-20% der Kinder und 1-3% der Erwachsenen in Industrienationen betroffen sind. Es konnte gezeigt werden, dass 80-100% der AD-Patienten mit Staphylococcus aureus (S. aureus) kolonisiert sind, wohingegen der Keim nur 5-30% der gesunden Bevölkerung mit Betonung der intertriginösen Areale besiedelt. Dabei korreliert die Besiedlungsdichte läsionaler und nicht läsionaler Haut positiv mit der Schwere der Erkrankung. Umgekehrt führt eine temporäre antibiotische oder antiseptische Eradikation von S. aureus häufig zu einer Hautverbesserung.

Sowohl das angeborene als auch das erworbene Immunsystem sind an der Erkennung von mikrobiellen Pathogenen beteiligt. Die zum angeborenen Immunsystem gehörenden Toll-like-Rezeptoren (TLR) können unterschiedliche Pathogene erkennen. TLR-2 ist maßgeblich an der Erkennung von Gram-positiven Bakterien, insbesondere S. aureus, beteiligt und bildet Heterodimere mit TLR-1 und TLR-6. TLR-1 ist als Korezeptor hauptsächlich für die Erkennung von triacylierten Lipopeptiden wie Pam3Cys verantwortlich, wohingegen diacylierte Lipopeptide wie Lipoteichonsäure (LTA) über TLR-2/TLR-6 Heterodimere erkannt werden. Peptidoglycan (PGN) ist ein Hauptbestandteil der Bakterienwand von Gram-positiven Bakterien und induziert eine Signaltransduktion über TLR-2, NOD 1 und NOD 2 Rezeptoren. Wir haben für unsere Untersuchungen Makrophagen gewählt, weil bekannt ist, dass sie bei AD in akut und chronisch entzündeter Haut akkumulieren, TLR-2 konstitutiv exprimieren und neben ihrer Funktion als Phagozyten eine wichtige Quelle proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin (IL)-1β, TNF-α, IL-6, IL-8 und IL-12 darstellen.

Makrophagen von AD-Patienten und gesunden Kontrollen wurden durch 5-7-tägige Zellkultur aus PBMCs gewonnen und mit PGN, LTA und Pam3Cys zeit- und konzentrationsabhängig stimuliert. Die TLR-2 Expression und die Zytokinproduktion nach TLR-2-Stimulation wurden auf mRNA-Ebene mittels quantitativer real time PCR und auf Proteinebene mittels Durchflusszytometrie bestimmt. Da TLR-2-Liganden Heterodimere mit TLR-1 und TLR-6 bilden und es keinen selektiven TLR-2-Liganden gibt, haben wir zusätzlich die TLR-1- und TLR-6-Expression in Makrophagen von AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen auf mRNA-Ebene untersucht, um Veränderungen in diesen Pathways näher eingrenzen zu können. Des Weiteren haben wir die TLR-2-Expression auf Makrophagen von AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen immunhistochemisch in der Haut untersucht.

Wir konnten in der vorliegenden Studie zeigen, dass Makrophagen von AD-Patienten signifikant weniger TLR-2 exprimierten als Makrophagen von gesunden Kontrollen (Abb. 1).

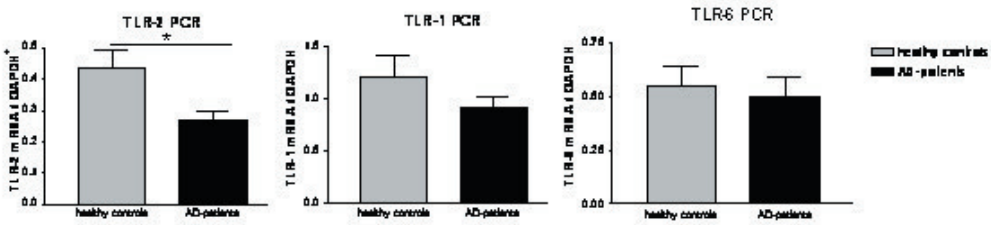


Abb. 1: Verminderte TLR-2, aber nicht TLR-1 und TLR-6 Expression in Makrophagen von AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen auf mRNA-Ebene. mRNA von 1x105 Makrophagen wurde isoliert und mittels quantitativer real time PCR die TLR-2 (links), TLR-1 (Mitte) und TLR-6 (rechts) Expression bestimmt. Dargestellt sind mittlere TLR-2 (oben), TLR-1 (Mitte) und TLR-6 (unten) / GAPDH mRNA-Mengen + SEM von n=15 AD-Patienten und n=10 gesunden Kontrollen. +x10-2. *p<0,05.

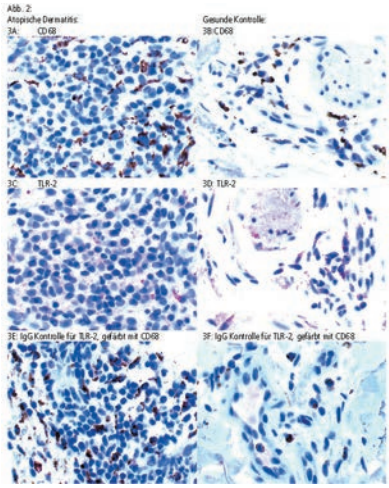


Abb. 2: Verminderte TLR-2 Expression in Hautmakrophagen von AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Immunhistologische Färbungen zeigen die TLR-2 Expression (C, D) in Makrophagen (A, B) aus dem entzündeten dermalen Infiltrat von AD-Patienten (A, C) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (B, D) und die Isotypkontrollen für TLR-2 (E, F), die mit CD68 gegengefärbt wurden. Repräsentatives Beispiel. 400-fache Vergrößerung.

Eine verminderte TLR-2 Expression in Makrophagen von AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen war auch immunhistochemisch in der Haut nachweisbar (Abb. 2). Keine Unterschiede zwischen Makrophagen von AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen konnten in Bezug auf die TLR-1 und TLR-6 Expression nachgewiesen werden (Abb. 1). In Abhängigkeit vom TLR-2-Liganden produzierten Makrophagen von AD-Patienten nach TLR-2-Stimulation weniger proinflammatorische Zytokine im Vergleich zu Makrophagen von gesunden Kontrollen: (i) Nach Stimulation mit dem TLR-2/TLR-6 Liganden LTA sezernierten Makrophagen von AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen weniger IL-6. (ii) Eine Stimulation der Makrophagen mit dem TLR-2/NOD-Liganden PGN führte zu einer verminderten IL-1β Sekretion in AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. (iii) Die IL-8-Sekretion war in Makrophagen von

AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen vermindert nach Stimulation mit LTA respektive PGN. Die funktionellen Ergebnisse nach TLR-2-Stimulation konnten nicht auf mRNA-Ebene reproduziert werden. Keine Unterschiede konnten in Bezug auf die IL-12 und TNF-α Produktion auf Makrophagen von AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen nach TLR-2-Stimulationv nachgewiesen werden.

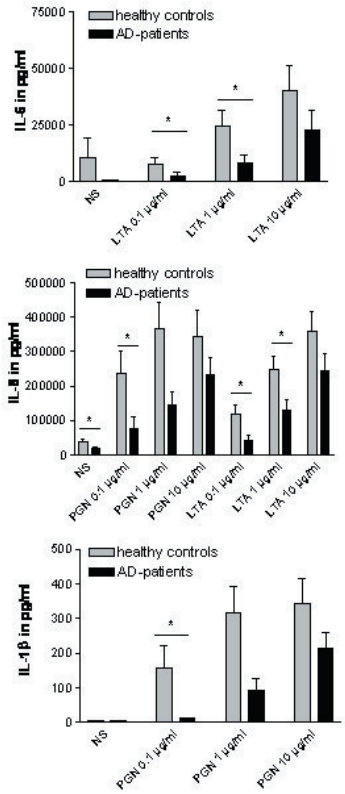


Abb. 3: Effekte einer TLR-2 Stimulation mit LTA respektive PGN auf die IL-6, IL-8 und IL-1β Sekretion aus Makrophagen von AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. 1x105 Makrophagen wurden entweder nicht stimuliert (NS) oder für 48h mit den genannten TLR-2 Liganden in den genannten Konzentrationen stimuliert. Die Konzentrationen von IL-6 (links), IL-8 (Mitte) und IL-1β (rechts) wurden mittels ELISA in den zellfreien Kulturüberständen quantifiziert. Dargestellt sind die Mittelwerte +SEM von n=13-16 AD-Patienten und n=8-10 gesunden Kontrollen. *p<0,05.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse zum ersten Mal eine verminderte TLR-2 Expression und funktionelle Unterschiede TLR-2 vermittelter Effekte in Makrophagen von AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Makrophagen von AD-Patienten haben eine verminderte Fähigkeit, proinflammatorische Zytokine produzieren, was eine Erklärung für die erhöhte Empfänglichkeit gegenüber bakteriellen Infektionen mit S. aureus sein könnte. Unsere Daten deuten auf eine Dysbalance von AD-Patienten sowohl im angeborenen als auch im erworbenen Immunsystem. Laufende Studien fokussieren nun auf Inflammasom-abhängige Regulationsmechanismen als weitere Bestandteile des angeborenen Immunsystems nach Stimulation mit Staphylokokkenbestandteilen, um Erklärungen für die erhöhte Hautkolonisierung und -Infektion mit S. aureus zu gewinnen und neue therapeutische Optionen aufzuzeigen, mit denen die Dysbalance in angeborener und erworbener Immunität aufgehoben werden kann.

Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Niebuhr, Margarete (Dr. med.); Förderung: MHH (LOM) sowie Deutsche Dermatologische Gesellschaft (Nachwuchsstipendium Frau Dr. Niebuhr)

Weitere Forschungsprojekte

Graduiertenkolleg Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut

Projektleitung: Sprecher: 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.); 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: DFG Gu434/5-1, EU (COST action BM0806, Recent advances in Histamine receptor H4R research)

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

Untersuchung zur Rolle von erhitzten birkenpollenassoziierten Nahrungsmitteln bei der atopischen Dermatitis

Projektleitung: Wichmann, Katja (Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: HiLF MHH

Entwicklung eines topisch anwendbaren Prototyps des antimikrobiellen Peptids HBD-2 zur Reduktion der hautbesiedlung mit Staphylococcus aureus

Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen (AIF), Projektträger des BMWi und Wirtschaft

Untersuchung von prognostisch relevanten Parametern bei der atopischen Dermatitis

Projektleitung: Wichmann, Katja (Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schnuch, Axel (Prof. Dr. med.), IVDK-Zentrale an der Universität Göttingen, Uter, Wolfgang (Prof. Dr. med.), Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Universität Erlangen/Nürnberg; Förderung: 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 (Nachwuchsstipendium)

Untersuchung des Einflusses von Calcineurininhibitoren auf die Interaktion zwischen Keratinozyten und T-Lymphozyten

Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Wichmann, Katja (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Abstracts

2009 wurden 5 Abstracts publiziert.

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Direktor: Prof. Dr. Peter Hillemanns
Tel.: 0511 / 532-6073 • E-Mail: hillemanns.peter@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de

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; im Focus steht dabei die Bestimmung von Biomarkern, die als antepartale neuroprotektive Indikatoren dienen. In der AG Perinatale Neuroepidemiologie werden wissenschaftliche Fragestellungen zum Zusammenhang zwischen immunologischen Faktoren und neurologischen Gesundheitsschäden nach Frühgeburtlichkeit im Rahmen von EU-Projekten verfolgt. In der AG Hebammenwissenschaft werden versorgungsrelevante Fragestellungen zur Mutterpassnovellierung, zu Modellen der Hebammenbetreuung, sowie zu Interventionskaskaden während des Gebärens untersucht. Aspekte des Geburtsprozesses werden mit speziellen Verfahren längsschnittlich analysiert. Im Herbst 2009 haben sich die ersten sechs Studierenden des Europäischen Masterstudiengangs für Hebammenwissenschaft am Standort MHH immatrikuliert. Während des Studiums spielen E-Learninganteile auf den Lernmanagementplattformen ILIAS und Blackboard eine große Rolle.

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 und molekulargenetischer Methoden zur Diagnostik von Zervixdysplasien evaluiert.

Die Frauenklinik unterhält einen Laborbereich im Forschungszentrum/TPFZ, in dem Arbeitsgruppen mit den Schwerpunkten „Molekulare Gynäkologie" sowie „Biochemie und Tumorbiologie" 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 (Eierstockskrebs) 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

Genetische Risikofaktoren für ein Ovarialkarzinom

Der Begriff Ovarialkarzinom fasst eine heterogene Gruppe unterschiedlicher Tumorarten des Eierstocks zusammen. Etwa 90% aller bösartigen Ovarialtumore sind Karzinome des Eierstockepithels. Das epitheliale Ovarialkarzinom ist die fünfthäufigste tumorbezogene Todesursache der Frau. Es besteht eine enge Beziehung zum Alter; mehr als 50% der Betroffenen sind älter als 65 Jahre. Das Risiko einer Frau in den USA oder in Europa, im Laufe ihres Lebens an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, liegt bei ca. 2%. Oft wird ein Ovarialkarzinom erst in fortgeschrittenem Stadium erkannt, so dass trotz beachtlicher Erfolge in Operation und Chemotherapie weniger als die Hälfte der Patientinnen fünf Jahre nach Diagnosestellung überleben.

Epitheliale Ovarialkarzinome werden in 4 histologische Untergruppen unterteilt: serös-papilläre, muzinöse, endometrioide und klarzellige Ovarialkarzinome. Mit einem Anteil von 50% kommt das serös-papilläre Adenokarzinom am häufigsten vor, das muzinöse und das endometrioide Karzinom mit jeweils 10–12% deutlich seltener, und das klarzellige Ovarialkarzinom hat mit 5% den geringsten Anteil. Trotz beachtenswerter Anstrengungen zur molekularen Charakterisierung von Ovarialkarzinomen sind die pathogenetischen Mechanismen der Tumorgenese weitgehend unklar.

Das Ovarialkarzinom hat eine erbliche Komponente, jedoch sind die meisten der disponierenden Genmutationen derzeit unbekannt. Assoziationsstudien sind geeignet, solche Dispositionen zu identifizieren, selbst wenn diese mit einem nur moderaten Risiko einhergehen. Wir haben dazu in den letzten beiden Jahren zwei hospitalbezogene Fall-Kontroll-Serien zum Ovarialkarzinom etabliert, die jeweils auf bilateralen Kooperationen basieren. Die Hannover-Jena Ovarian Cancer Study (HJOCS) umfasst derzeit 300 deutsche Patientinnen mit Ovarialkarzinom und 1000 Kontrollpersonen. Die Hannover-Minsk Ovarian Cancer Study (HMOCS) umfasst 200 weißrussische Patientinnen mit Ovarialkarzinom und ebenfalls 1000 Bevölkerungskontrollen. Die Verteilung der histologischen Untergruppen entspricht für beide Serien den Literaturdaten; ein Basissatz an epidemiologischen und klinischen Daten ist für beide Studien verfügbar. Wir verfolgen die Arbeitshypothese, dass – ähnlich wie beim Mammakarzinom, Prostatakarzinom oder Kolonkarzinom - beim Ovarialkarzinom zahlreiche genetische Dispositionen existieren, die mit unterschiedlicher Penetranz (Durchschlagskraft) die Erkrankungswahrscheinlichkeit und/oder den Erkrankungsverlauf bei einem großen Teil der Patientinnen signifikant beeinflussen.

Zur Charakterisierung von Mutationen mit hoher Penetranz haben slawische Bevölkerungen eine besondere Aufmerksamkeit erlangt, da es hier häufige Gründermutationen gibt. Dieser Umstand ermöglicht beispielsweise eine kosteneffiziente molekulare Analyse der Verbreitung und klinischen Auswirkungen von BRCA1 Mutationen. So haben wir in unserer weißrussischen Fall-Kontroll-Serie feststellen können, dass 26% aller Patientinnen mit Ovarialkarzinom, aber nur 0.5% aller Kontrollpersonen, Trägerinnen einer von drei untersuchten BRCA1-Mutationen waren (Bogdanova et al. 2010). Die Verteilung der drei BRCA1 Mutationen unterschied sich signifikant von der beim Mammakarzinom in der gleichen Bevölkerung: eine der drei Mutationen disponierte stärker für ein Ovarialkarzinom, während eine andere

häufiger beim Mammakarzinom zu finden war. Der hohe Anteil von BRCA1 Mutationsträgerinnen ist klinisch relevant, da für solche Patientinnen viel versprechende neue therapeutische Ansätze diskutiert werden und auch bereits klinisch zum Einsatz kommen.

Zur Ermittlung der häufigeren Risikofaktoren mit niedriger Penetranz hat unsere Arbeitsgruppe zahlreiche Kandidatengene untersucht und arbeitet im Ovarian Cancer Association Consortium an der Identifizierung häufiger Dispositionsloci mit. Hierdurch sollen auch niedrige Risiken, die dann allerdings zahlreiche Frauen betreffen, im Rahmen multizentrischer internationaler Verbundprojekte zuverlässig beziffert und validiert werden; dieser Ansatz wird seit Mai 2009 unter dem Titel „Collaborative oncological genetic studies" (COGS) im 7. Forschungsrahmenprogramm durch die Europäische Union unterstützt. Im Zuge einer genomweiten Assoziationsstudie wurden bisher fünf Genloci identifiziert, die jeweils signifikant mit der Erkrankung assoziiert waren. Der erste Locus nahe dem BNC2 Gen ist insbesondere mit serösem Ovarialkarzinom assoziiert und scheint die Expression des nukleären Proteins Basonuclin-2 zu regulieren, das für Differenzierungsprozesse im Eierstock von Bedeutung sein könnte (Song et al. 2009). Es besteht die Aussicht, dass die Identifizierung und Charakterisierung dieser und weiterer genetischer Veranlagungen sehr hilfreiche Informationen über intrazelluläre Mechanismen und Schaltstellen bei der Entstehung von Eierstockstumoren liefern wird und damit neue Angriffspunkte zur Bekämpfung des Ovarialkarzinoms aufzeigen kann.

Zitierte Publikationen:
Song et al. (2009) A genome-wide association study identifies a novel ovarian cancer susceptibility locus on 9p22.2. Nature Genetics 41(9): 996-1000.
Bogdanova et al. (2010) Three BRCA1 founder mutations account for 26 % of ovarian cancer patients in a hospital-based series from Belarus. Manuskript zur Veröffentlichung eingereicht.

Projektleitung: Bogdanova, Natalia (Dr. rer. nat.), Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Dürst, Matthias (Prof. Dr. rer. nat.), Universitätsfrauenklinik Jena; Antonenkova, Natalia (Ph.D.), Aleksandrov-Institut für Onkologie und medizinische Radiologie, Minsk; Chenevix-Trench, Georgia (Ph.D.), Queensland Institute of Medical Research, Brisbane; Pharoah, Paul (Ph.D.), University of Cambridge, Cambridge, U.K.; Förderung: Europäische Union

Weitere Forschungsprojekte

Genetische Dispositionen für Mammakarzinom

Projektleitung: Bogdanova, Natalia (Dr. rer. nat.), Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Klinik für Strahlentherapie/MHH; Breast Cancer Association Consortium; Förderung: Europäische Union, DFG, BMBF

Neue Ansätze zur Molekulardiagnostik des Zervixkarzinoms

Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.), Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Petry, Ulrich (Prof. Dr. med.), Frauenklinik Wolfsburg; Förderung: Industriemittel

Varianten der homologen Rekombinationsreparatur

Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Dikomey, Ekkehard (Prof. Dr. rer. nat.), UKE Hamburg; Wiesmüller, Lisa (Prof. Dr. rer. nat.), Universitätsfrauenklinik Ulm; Förderung: Spierlings-Stiftung; Deutsche Krebshilfe e.V.

Strahleninduzierte Signalwege in humanen Brustdrüsenepithelzellen

Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Meyer, Andreas (PD Dr. med.), Klinik für Strahlentherapie/MHH; Förderung: Claudia von Schilling Stiftung

Die Rolle von Adenosin bei der Regulation der plazentaren Entwicklung sowie plazentarer Funktionen

Projektleitung: von Versen-Höynck, Frauke (Dr. med., M.Sc.); Kooperationspartner: Roberts, Powers (Prof.), University of Pittsburgh, Magee-Womens Research-Institute; Förderung: DFG

Die Bedeutung von Adenosin bei der Regulation der Trophoblastenmigration und -invasion

Projektleitung: von Versen-Höynck, Frauke (Dr. med., M.Sc.); Kooperationspartner: Roberts, Powers (Prof.), University of Pittsburgh, Magee-Womens Research-Institute; Förderung: HiLF MHH

Europäischer Masterstudiengang für Hebammenwissenschaft an der Medizinischen Hochschule Hannover

Projektleitung: Groß, Mechthild (Dr. phil.); Kooperationspartner: Fleming, Valerie (Glasgow Caledonian University) sowie fünf weitere Partner; Förderung: Europäische Union

Prozessorientierte Betreuung während des Gebärens

Projektleitung: Groß, Mechthild (Dr. phil.); Förderung: DFG

Childbirth Cultures, Concerns, and Consequences: Creating a dymamic EU framework for optimal maternity care

Projektleitung: Groß, Mechthild (Dr. phil.); Kooperationspartner: Downe, Soo (UK-Lanceshire) sowie weitere europäische Partner; Förderung: Europäische Union

Neuroscience on Barriers in Development (NEUROBID)

Projektleitung: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.), Bueter, Wolfgang (Dr. med.); Brinkhaus, Maria-Jantje; Stangel, Martin (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: 10 europäische universitäre und industrielle Partner, 1 australischer Partner; Förderung: Europäische Union

Neonatal Estimation Of Brain damage Risk And Identification of Neuroprotectants (NEOBRAIN)

Projektleitung: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.), Bueter, Wolfgang (Dr. med.), Brinkhaus, Maria-Jantje, Biertz, Frank (Dr.), Hecker, Hartmut (Prof. Dr.), Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: 13 europäische universitäre und industrielle Partner; Förderung: Europäische Union

Bedeutung von CD45-vermittelten Signalen bei Risikoschwangerschaften

Projektleitung: Schippert, Cordula (Dr. med.), Hass, Ralf (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.); Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH

Planung, Durchführung und wissenschaftliche Evaluation einer Aufklärungskampagne zum Shaken Baby Syndrome

Projektleitung: Bartels, Dorothee (PD. Dr.), Brinkhaus, Maria-Jantje, Dammann, Christiane (Prof. Dr. med.), Wilke, N.; Kooperationspartner: Walter, U.; Kramer, S.; Förderung: Industriemittel

Neuregulin-Produktion in LPS-stimulierten humanen Monozyten

Projektleitung: Dammann, Christiane (Prof. Dr. med.), Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.), Büter, Wolfgang (Dr. med.), Brinkhaus, Maria-Jantje; Förderung: Wilhelm-Hirte-Stiftung

Genetische Polymorphismen und Hirnschäden bei Frühgeborenen

Projektleitung: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.), Büter, Wolfgang (Dr. med.), Brinkhaus, Maria-Jantje, Dammann, Christiane (Prof. Dr. med.), Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Förderung: Wilhelm-Hirte-Stiftung

Molekulare Faktoren in der Verursachung von Erkrankungen bei Neugeborenen (ELGAN-Studie)

Projektleitung: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.), Leviton, Alan (Prof.), Boston; Förderung: National Institute for Neurological Disorders and Stroke, U.S.A.

Differenzierung von CD34+ hämatopoetischen Stammzellen aus Nabelschnurblut zu Motoneuronen und Evaluation des therapeutischen Potenzials im ALS-Tiermodell

Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr. med.), Neurologie, Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DGM

Untersuchungen zum Alterungsprozess normaler humaner Brustepithelzellen im Hinblick auf eine mögliche Brustkrebsentwicklung

Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Niedersächsische Krebshilfe

Isolierung und Charakterisierung von Stammzellpopulationen aus Nabelschnurgewebe

Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Kasper, Cornelia (PD. Dr. rer. nat.), LUH; Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. nat.), Immunologie

Isolierung und Charakterisierung von CD133+ und mesenchymalen Stammzellpopulationen aus Placentagewebe

Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.)

Rolle von Poly(ADP-Ribose)Polymerase-1 (PARP-1) in stressinduzierten humanen Leukämiezellen

Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.)

Früherkennung des Zervixkarzinoms durch Selbstabnahme auf Humane Papillomvirus-DNA

Projektleitung: Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Originalpublikationen

Ahmed S, Thomas G, Ghoussaini M, Healey CS, Humphreys MK, Platte R, Morrison J, Maranian M, Pooley KA, Luben R, Eccles D, Evans DG, Fletcher O, Johnson N, Dos Santos Silva I, Peto J, Stratton MR, Rahman N, Jacobs K, Prentice R, Anderson GL, Rajkovic A, Curb JD, Ziegler RG, Berg CD, Buys SS, McCarty CA, Feigelson HS, Calle EE, Thun MJ, Diver WR, Bojesen S, Nordestgaard BG, Flyger H, Dörk T, Schürmann P, Hillemanns P, Karstens JH, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Zalutsky IV, Bermisheva M, Fedorova S, Khusnutdinova E, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Ahn SH, Devilee P, van Asperen CJ, Tollenaar RA, Seynaeve C, Garcia-Closas M, Lissowska J, Brinton L, Peplonska B, Nevanlinna H, Heikkinen T, Aittomäki K, Blomqvist C, Hopper JL, Southey MC, Smith L, Spurdle AB, Schmidt MK, Broeks A, van Hien RR, Cornelissen S, Milne RL, Ribas G, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Schmutzler RK, Burwinkel B, Bartram CR, Meindl A, Brauch H, Justenhoven C, Hamann U, The GENICA Consortium, Chang-Claude J, Hein R, Wang-Gohrke S, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kosma VM, Kataja V, Olson JE, Wang X, Fredericksen Z, Giles GG, Severi G, Baglietto L, English DR, Hankinson SE, Cox DG, Kraft P, Vatten LJ, Hveem K, Kumle M, Sigurdson A, Doody M, Bhatti P, Alexander BH, Hooning MJ, van den Ouweland AM, Oldenburg RA, Schutte M, Hall P, Czene K, Liu J, Li Y, Cox A, Elliott G, Brock I, Reed MW, Shen CY, Yu JC, Hsu GC, Chen ST, Anton-Culver

H, Ziogas A, Andrulis IL, Knight JA, kConFab, Australian Ovarian Cancer Study Group, Beesley J, Goode EL, Couch F, Chenevix-Trench G, Hoover RN, Ponder BA, Hunter DJ, Pharoah PD, Dunning AM, Chanock SJ, Easton DF. Newly discovered breast cancer susceptibility loci on 3p24 and 17q23.2. Nat Genet 2009;41(5):585-590

Bainbridge SA, Roberts J, von Versen-Höynck F, Koch J, Edmunds L, Hubel CA. Uric Acid Attenuates Trophoblast Invasion and Integration into Endothelial Cell Monolayers. Am J Physiol Cell Physiol 2009;297(2):C440-C450

Bauerschlag DO, Schem C, Weigel MT, von Kaisenberg C, Strauss A, Bauknecht T, Maass N, Meinhold-Heerlein I. The role of p53 as a surrogate marker for chemotherapeutical responsiveness in ovarian cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2009;DOI: 10.1007/s00432-009-0639-8

Bertram C, Hass R. Cellular senescence of human mammary epithelial cells (HMEC) is associated with an altered MMP-7/HB-EGF signaling and increased formation of elastin-like structures. Mech Ageing Dev 2009;130(10):657-669

Bueter W, Dammann O, Leviton A. Endoplasmic reticulum stress, inflammation, and perinatal brain damage. Pediatr Res 2009;66(5):487-494

Chen M, McNiff C, Madan J, Goodman E, Davis JM, Dammann O. Maternal obesity and neonatal Apgar scores. J Matern Fetal Neonatal Med 2010;23(1):89-95

Dammann O, Brinkhaus MJ, Bartels DB, Dördelmann M, Dressler F, Kerk J, Dörk T, Dammann CE. Immaturity, perinatal inflammation, and retinopathy of prematurity: A multi-hit hypothesis. Early Hum Dev 2009;85(5):325-329

Dammann O, Naples M, Bednarek F, Shah B, Kuban KC, O'Shea TM, Paneth N, Allred EN, Leviton A. SNAP-II and SNAPPE-II and the Risk of Structural and Functional Brain Disorders in Extremely Low Gestational Age Newborns: The ELGAN Study. Neonatology 2009;97(2):71-82

Dammann O, Shah B, Naples M, Bednarek F, Zupancic J, Allred EN, Leviton A, for the ELGAN Study Investigators. Interinstitutional Variation in Prediction of Death by SNAP-II and SNAPPE-II Among Extremely Preterm Infants. Pediatrics 2009;124(5):e1001-e1006

Dammann O. Risk, predictability and biomedical neo-pragmatism. Acta Paediatr 2009;98(7):1093-1095

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

Dunning AM, Healey CS, Baynes C, Scollen S, Vega A, Rodriguez R, Maia AT, Ponder BA, Low YL, Bingham S, Haiman CA, Le Marchand L, Broeks A, Schmidt MK, Hopper J, Southey M, Beckmann MW, Fasching PA, Peto J, Johnson N, Bojesen SE, Nordestgaard B, Milne RL, Benitez J, Hamann U, Ko Y, Schmutzler RK, Burwinkle B, Schürmann P, Dörk T, Heikkinen T, Nevanlinna H, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kosma VM, Chen X, Spurdle A, Change-Claude J, Flesch-Janys D, Couch FJ, Olson JE, Severi G, Baglietto L, Börresen-Dale AL, Kristensen V, Hunter DJ, Hankinson SE, Devillee P, Vreeswijk M, Lissowska J, Brinton L, Liu J, Hall P, Kang D, Yoo KY, Shen CY, Yu JC, Anton-Culver H, Ziogoas A, Sigurdson A, Struewing J, Easton DF, Humphreys M, Morrison J, Pharoah PD, Pooley K, Chenovix-Trench G. Association of ESR1 gene tagging SNPs with breast cancer risk. Hum Mol Genet 2009;18(6):1131-1139

Eeles RA, Kote-Jarai Z, Al Olama AA, Giles GG, Guy M, Severi G, Muir K, Hopper JL, Henderson BE, Haiman CA, Schleutker J, Hamdy FC, Neal DE, Donovan JL, Stanford JL, Ostrander EA, Ingles SA, John EM, Thibodeau SN, Schaid D, Park JY, Spurdle A, Clements J, Dickinson JL, Maier C, Vogel W, Dörk T, Rebbeck TR, Cooney KA, Cannon-Albright L, Chappuis PO, Hutter P, Zeegers M, Kaneva R, Zhang HW, Lu YJ, Foulkes WD, English DR, Leongamornlert DA, Tymrakiewicz M, Morrison J, Ardern-Jones AT, Hall AL, O'Brien LT, Wilkinson RA, Saunders EJ, Page EC, Sawyer EJ, Edwards SM, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA, Khoo VS, Parker CC, Van As N, Woodhouse CJ, Thompson A, Christmas T, Ogden C, Cooper CS, Southey MC, Lophatananon A, Liu JF, Kolonel LN, Le Marchand L, Wahlfors T, Tammela TL, Auvinen A, Lewis SJ, Cox A, Fitzgerald LM, Koopmeiners JS, Karyadi DM, Kwon EM, Stern MC, Corral R, Joshi AD, Shahabi A, McDonnell SK, Sellers TA, Pow-Sang J, Chambers S, Aitken J, Gardiner RA, Batra J, Kedda MA, Lose F, Polanowski A, Patterson B, Serth J, Meyer A, Luedeke M, Stefflova K, Ray AM, Lange EM, Farnham J, Khan H, Slavov C, Mitkova A, Cao G, The UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators/British Association of

Urological Surgeons' Section of Oncology, The UK ProtecT Study Collaborators, The PRACTICAL Consortium, Easton DF. Identification of seven new prostate cancer susceptibility loci through a genome-wide association study. Nat Genet 2009;41(10):1116-1121

Engel J, Schmalhorst PS, Dörk-Bousset T, Ferrieres V, Routier FH. A single UDP-galactofuranose transporter is required for galactofuranosylation in aspergillus fumigatus. J Biol Chem 2009;284(49):33859-33868

Follett PL, Roth C, Follett D, Dammann O. White matter damage impairs adaptive recovery more than cortical damage in an in silico model of activity-dependent plasticity. J Child Neurol 2009;24(9):1205-1211

Gadzicki D, Schubert A, Fischer C, Milde S, Lehmann U, Steinemann D, Lück HJ, Kreipe H, Schlegelberger B. Histopathological criteria and selection algorithms for BRCA1 genetic testing. Cancer Genet Cytogenet 2009;189(2):105-111

Gagliardi L, Bellu R, Zanini R, Dammann O, Network Neonatale Lombardo Study Group. Bronchopulmonary dysplasia and brain white matter damage in the preterm infant: a complex relationship. Paediatr Perinat Epidemiol 2009;23(6):582-590

Gaudet MM, Milne RL, Cox A, Camp NJ, Goode EL, Humphreys MK, Dunning AM, Morrison J, Giles GG, Severi G, Baglietto L, English DR, Couch FJ, Olson JE, Wang X, Chang-Claude J, Flesch-Janys D, Abbas S, Salazar R, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Lindblom A, Margolin S, Heikkinen T, Kampjarvi K, Aaltonen K, Nevanlinna H, Bogdanova N, Coinac I, Schurmann P, Dork T, Bartram CR, Schmutzler RK, Tchatchou S, Burwinkel B, Brauch H, Torres D, Hamann U, Justenhoven C, Ribas G, Arias JI, Benitez J, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Flyger HL, Peto J, Fletcher O, Johnson N, Dos Santos Silva I, Fasching PA, Beckmann MW, Strick R, Ekici AB, Broeks A, Schmidt MK, van Leeuwen FE, Van't Veer LJ, Southey MC, Hopper JL, Apicella C, Haiman CA, Henderson BE, Le Marchand L, Kolonel LN, Kristensen V, Grenaker Alnaes G, Hunter DJ, Kraft P, Cox DG, Hankinson SE, Seynaeve C, Vreeswijk MP, Tollenaar RA, Devilee P, Chanock S, Lissowska J, Brinton L, Peplonska B, Czene K, Hall P, Li Y, Liu J, Balasubramanian S, Rafii S, Reed MW, Pooley KA, Conroy D, Baynes C, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Ahn SH, Shen CY, Wang HC, Yu JC, Wu PE, Anton-Culver H, Ziogoas A, Egan K, Newcomb P, Titus-Ernstoff L, Trentham Dietz A, Sigurdson AJ, Alexander BH, Bhatti P, Allen-Brady K, Cannon-Albright LA, Wong J, Australian Ovarian Cancer Study Group, Chenevix-Trench G, Spurdle AB, Beesley J, Pharoah PD, Easton DF, Garcia-Closas M, on behalf of the Breast Cancer Association Consortium. Five Polymorphisms and Breast Cancer Risk: Results from the Breast Cancer Association Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18(5):1610-1616

Gross MM, Burian RA, Frömke C, Hecker H, Schippert C, Hillemanns P. Onset of labour: women's experiences and midwives' assessments in relation to first stage duration. Arch Gynecol Obstet 2009;280(6):899-905

Gross MM, Petersen A, Hille U, Hillemanns P. Association between women's self-diagnosis of labor and labor duration after admission. J Perinat Med 2010;38(1):33-38

Han J, Grothuesmann D, Neises M, Hille U, Hillemanns P. Quality of life and satisfaction after breast cancer operation. Arch Gynecol Obstet 2009;DOI: 10.1007/s00404-009-1302-y

Hass R, Bertram C. Characterization of human breast cancer epithelial cells (HBCEC) derived from long term cultured biopsies. J Exp Clin Cancer Res 2009;28(1):127

Hoffmann I, Bueter W, Zscheppang K, Brinkhaus MJ, Liese A, Riemke S, Dörk T, Dammann O, Dammann CE. Neuregulin-1, the Fetal Endothelium, and Brain Damage in Preterm Newborns. Brain Behav Immun 2009;DOI: 10.1016/j.bbi.2009.08.012

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

Isaian A, Bogdanova NV, Houshmand M, Movahadi M, Agamohammadi A, Rezaei N, Atarod L, Sadeghi-Shabestari M, Tonekaboni SH, Chavoshzadeh Z, Hassani SM, Mirfakhrai R, Cheraghi T, Kalantari N, Ataei M, Dork-Bousset T, Sanati MH. BAK, BAX, and NBK/BIK Proapoptotic Gene Alterations in Iranian Patients with Ataxia Telangiectasia. J Clin Immunol 2010;30(1):132-137

Janssen P, Nolan ML, Spiby H, Green J, Gross MM, Cheyne H, Hundley V, Rijnders M, de Jonge A, Buitendijk S. Round-

table discussion: Early labor: what's the problem? Birth 2009;36(4):332-339

Kramer F, Stöver T, Warnecke A, Diensthuber M, Lenarz T, Wissel K. BDNF mRNA expression is significantly upregulated in vestibular schwannomas and correlates with proliferative activity. J Neurooncol 2009;DOI: 10.1007/s11060-009-0063-6

Kuban KC, Allred EN, O'Shea TM, Paneth N, Pagano M, Dammann O, Leviton A, Du Plessis A, Westra SJ, Miller CR, Bassan H, Krishnamoorthy K, Junewick J, Olomu N, Romano E, Seibert J, Engelke S, Karna P, Batton D, O'Connor SE, Keller CE, ELGAN study investigators. Cranial ultrasound lesions in the NICU predict cerebral palsy at age 2 years in children born at extremely low gestational age. J Child Neurol 2009;24(1):63-72

Kuemper C, Burges A, Hillemanns P, Mueller-Egloff S, Lenhard M, Ditsch N, Strauss A. Supraclavicular lymph node metastases of unknown origin: HPV-typing identifies the primary tumour. Eur J Cancer Care (Engl) 2009;18(6):606-611

Kusters CD, Chen ML, Follett PL, Dammann O. ,'Intraventricular'' hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia in preterm infants: how are they related? J Child Neurol 2009;24(9):1158-1170

Laughon M, Allred EN, Bose C, O'Shea TM, Van Marter LJ, Ehrenkranz RA, Leviton A, ELGAN Study Investigators. Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. Pediatrics 2009;123(4):1124-1131

Laughon M, O'Shea MT, Allred EN, Bose C, Kuban K, Van Marter LJ, Ehrenkranz RA, Leviton A, ELGAN Study Investigators. Chronic lung disease and developmental delay at 2 years of age in children born before 28 weeks' gestation. Pediatrics 2009;124(2):637-648

Levenback CF, van der Zee AG, Rob L, Plante M, Covens A, Schneider A, Coleman R, Solima E, Hertel H, Barranger E, Obermair A, Roy M. Sentinel lymph node biopsy in patients with gynecologic cancers Expert panel statement from the International Sentinel Node Society Meeting, February 21, 2008. Gynecol Oncol 2009;114(2):151-156

Madan J, Chen M, Goodman E, Davis J, Allan W, Dammann O. Maternal obesity, gestational hypertension, and preterm delivery. J Matern Fetal Neonatal Med 2009;DOI: 10.3109/14767050903258738

Madan JC, Davis JM, Craig WY, Collins M, Allan W, Quinn R, Dammann O. Maternal obesity and markers of inflammation in pregnancy. Cytokine 2009;47(1):61-64

Majore I, Moretti P, Hass R, Cornelia K. Identification of subpopulations in mesenchymal stem cell-like cultures from human umbilical cord. Cell Commun Signal 2009;7(1):6

Malaeb S, Dammann O. Fetal Inflammatory Response and Brain Injury in the Preterm Newborn. J Child Neurol 2009;24(9):1119-1126

Meyer A, Coinac I, Bogdanova N, Schürmann P, Hagemann J, Bremer M, Baumann R, Frühauf J, Karstens JH, Machtens S, Dörk T. Einfluss von Polymorphismen in Apoptose-Genen auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit des Prostatakarzinoms. Exp Strahlenther klin Strahlenbiol 2009;18:78-81

Milne RL, Benitez J, Nevanlinna H, Heikkinen T, Aittomaki K, Blomqvist C, Arias JI, Zamora MP, Burwinkel B, Bartram CR, Meindl A, Schmutzler RK, Cox A, Brock I, Elliott G, Reed MW, Southey MC, Smith L, Spurdle AB, Hopper JL, Couch FJ, Olson JE, Wang X, Fredericksen Z, Schurmann P, Bremer M, Hillemanns P, Dörk T, Devilee P, van Asperen CJ, Tollenaar RA, Seynaeve C, Hall P, Czene K, Liu J, Li Y, Ahmed S, Dunning AM, Maranian M, Pharoah PD, Chenevix-Trench G, Beesley J, kConFab Investigators, AOCS Group, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Zalutsky IV, Anton-Culver H, Ziogas A, Brauch H, Justenhoven C, Ko YD, Haas S, Fasching PA, Strick R, Ekici AB, Beckmann MW, Giles GG, Severi G, Baglietto L, English DR, Fletcher O, Johnson N, Dos Santos Silva I, Peto J, Turnbull C, Hines S, Renwick A, Rahman N, Nordestgaard BG, Bojesen SE, Flyger H, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Garcia-Closas M, Chanock S, Lissowska J, Brinton LA, Chang-Claude J, Wang-Gohrke S, Shen CY, Wang HC, Yu JC, Chen ST, Bermisheva M, Nikolaeva T, Khusnutdinova E, Humphreys MK, Morrison J, Platte R, Easton DF, on behalf of the Breast Cancer Association Consortium. Risk of Estrogen Receptor-Positive and -Negative Breast Cancer and Single-Nucleotide Polymorphism 2q35-rs13387042. J Natl Cancer Inst 2009;101(14):1012-1018

O'Shea TM, Allred EN, Dammann O, Hirtz D, Kuban KC, Paneth N, Leviton A, ELGAN study Investigators. The

ELGAN study of the brain and related disorders in extremely low gestational age newborns. Early Hum Dev 2009;85(11):719-725

Pathirana D, Hillemanns P, Petry KU, Becker N, Brockmeyer NH, Erdmann R, Gissmann L, Grundhewer H, Ikenberg H, Kaufmann AM, Klussmann J, Kopp I, Pfister H, Rzany B, Schneede P, Schneider A, Smola S, Winter-Koch N, Wutzler P, Gross G. Short version of the German evidence-based Guidelines for prophylactic vaccination against HPV-associated neoplasia. Vaccine 2009;27(34):4551-4559

Schild RL, Schling S. Evidenzlage des Anamnesekatalogs im deutschen Mutterpass. Gynäkologe 2009;42(2):87-92

Schippert C, Bassler C, Soergel P, Hille U, Hollwitz B, Garcia-Rocha GJ. Reconstructive, organ-preserving microsurgery in tubal infertility: still an alternative to in vitro fertilization. Fertil Steril 2010;93(4):1359-1361

Schling S, Hillemanns P, Gross MM. Zur Historie des Mutterpasses und seines Aktualisierungsbedarfs. Z Geburtshilfe Neonatol 2009;213(2):42-48

Schmidt MK, Tommiska J, Broeks A, van Leeuwen FE, Van ,t Veer LJ, Pharoah PD, Easton DF, Shah M, Humphreys M, Dörk T, Reincke SA, Fagerholm R, Blomqvist C, Nevanlinna H. Combined effects of single nucleotide polymorphisms TP53 R72P and MDM2 SNP309, and p53 expression on survival of breast cancer patients. Breast Cancer Res 2009;11(6):R89

Schmidt P, Hörmansdörfer C, Golatta M, Scharf A. Analysis of the distribution shift of detected aneuploidies by age independent first trimester screening. Arch Gynecol Obstet 2010;281(3):393-399

Schubert C, Neises M, Fritzsche K, Burbaum C, Geser W, Ocana-Peinado FM, Fuchs D, Hass R, Schmid-Ott G. Mood and Fatigue in Everyday Life Are Temporally Related to Cellular Immune Activity. Preliminary Evidence from an Extensive Observation of a Patient with Prior Breast Cancer. Psychopathology 2009;42(1):67-68

Song H, Ramus SJ, Tyrer J, Bolton KL, Gentry-Maharaj A, Wozniak E, Anton-Culver H, Chang-Claude J, Cramer DW, Dicioccio R, Dörk T, Goode EL, Goodman MT, Schildkraut JM, Sellers T, Baglietto L, Beckmann MW, Beesley J, Blaakaer J, Carney ME, Chanock S, Chen Z, Cunningham JM, Dicks E, Doherty JA, Dürst M, Ekici AB, Fenstermacher D, Fridley BL, Giles G, Gore ME, De Vivo I, Hillemanns P, Hogdall C, Hogdall E, Iversen ES, Jacobs IJ, Jakubowska A, Li D, Lissowska J, Lubinski J, Lurie G, McGuire V, McLaughlin J, Medrek K, Moorman PG, Moysich K, Narod S, Phelan C, Pye C, Risch H, Runnebaum IB, Severi G, Southey M, Stram DO, Thiel FC, Terry KL, Tsai YY, Tworoger SS, Van Den Berg DJ, Vierkant RA, Wang-Gohrke S, Webb PM, Wilkens LR, Wu AH, Yang H, Brewster W, Ziogas A, Australian Cancer (Ovarian) Study, The Australian Ovarian Cancer Study Group, The Ovarian Cancer Association Consortium, Houlston R, Tomlinson I, Whittemore AS, Rossing MA, Ponder BA, Pearce CL, Ness RB, Menon U, Kjaer SK, Gronwald J, Garcia-Closas M, Fasching PA, Easton DF, Chenevix-Trench G, Berchuck A, Pharoah PD, Gayther SA. A genome-wide association study identifies a new ovarian cancer susceptibility locus on 9p22.2. Nat Genet 2009;41(9):996-1000

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 Sonographers. Ultraschall Med 2009;30(1):42-6

von Versen-Hoeynck FM, Hubel CA, Gallaher MJ, Gammill HS, Powers RW. Plasma Levels of Inflammatory Markers Neopterin, Sialic Acid, and C-Reactive Protein in Pregnancy and Preeclampsia. Am J Hypertens 2009;22(6):687-692

von Versen-Hoynck F, Rajakumar A, Bainbridge SA, Gallaher MJ, Roberts JM, Powers RW. Human placental adenosine receptor expression is elevated in preeclampsia and hypoxia increases expression of the A2A receptor. Placenta 2009;30(5):434-442

Waltes R, Kalb R, Gatei M, Kijas AW, Stumm M, Sobeck A, Wieland B, Varon R, Lerenthal Y, Lavin MF, Schindler D, Dörk T. Human RAD50 Deficiency in a Nijmegen Breakage Syndrome-like Disorder. Am J Hum Genet 2009;84(5):605-616

Übersichtsarbeiten

Altgassen C, Hertel H. Stellenwert der Laparoskopie in der gynäkologischen Onkologie. Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch 2009;49(3):126-132

Hass R. Rejuvenation in distinct cell populations - what does it mean? Exp Gerontol 2009;44(10):634-638

Hass R. Retrodifferentiation - a mechanism for cellular regeneration? Biol Chem 2009;390(5-6):409-416

Moretti P, Hatlapatka T, Marten D, Lavrentieva A, Majore I, Hass R, Kasper C. Mesenchymal Stromal Cells Derived from Human Umbilical Cord Tissues: Primitive Cells with Potential for Clinical and Tissue Engineering Applications. Adv Biochem Eng Biotechnol 2009;DOI: 10.1007/10_2009_15

von Kaisenberg CS, Hillemanns P. Pränatale Diagnostik fetaler Anomalien. Gynäkologe 2009;42(11):865-871

Abstracts

2009 wurden 22 Abstracts publiziert.

Promotionen

Reincke, Scarlett (Dr. med.): Genvarianten des Tumorsuppressors p53 und seiner Regulatoren MDM2 und MDM4 bei Patientinnen mit Mammakarzinom

Bertram, Catharina (Dr. rer. nat.): The matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) is involved in cellular senescence of human mammary epithelial cells (HMEC) and induces an increased tropoelastin expression via HB-EGF signal transduction

Tiemann, Maike (Dr. med.): Die Rolle von Poly(ADP-Ribose)Polymerase-1 (PARP-1) in humanen TUR-Leukämiezellen nach Induktion von oxidativem Stress

Tzialidou-Palermo, Irini (Dr. med.): Uterusdoppelfehlbildungen mit Vagina septa: Eine retrospektive Studie über klinischen Verlauf, Komplikationen und Therapieoptionen.

Stipendien

Bogdanova, Natalia (Dr. rer. nat.): Reisestipendium der DFG

Grundmann, Magdalena (Dr. med.): Travel Grant der Boehringer Ingelheim Foundation

Michelsen, Claire: Reisestipendium des German-American Fulbright Program

Wissenschaftspreise

Petersen, Antje (cand. med.): Vortragspreis beim 24. Deutschen Kongress für Perinatale Medizin Präsentation: Der Interventionskaskade auf der Spur.

Schippert, Cordula (OÄ Dr. med.): Lehrpreis der MHH für das vierte Studienjahr

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.): Gutachtertätigkeiten

Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.): Grant Reviewer: Breast Cancer Campaign (U.K.), Europäische Union; Reviewer Fachzeitschriften: American Journal of Human Genetics, Balkan Journal of Medical Genetics, BMC Cancer, Cancer Genetics and Cytogenetics, Human Mutation, International Journal of Cancer, Journal of Experimental and Clinical Cancer Research und Mutation Research; Mitglied: Editorial Boards der Fachzeitschriften Balkan Journal of Medical Genetics, Hereditary Cancer in Clinical Practice, und International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics, des NCT Advisory Boards für Molekulare Diagnostik, des Management Committees der europäischen COST-Aktion BM0606 „Collaborative Studies on Breast Cancer", des wissenschaftlichen Steering Committees des europäischen COGS Konsortiums sowie des Quality Control Boards des internationalen Breast Cancer Association Consortiums

Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.): Editor: Fachzeitschriften 'Signal Transduction', 'Cell Communication and Signaling', 'The open Geriatric Medicine Journal'; Vorstandsmitglied der Signal Transduction Society (STS)

Groß, Mechthild (Dr. phil.): Gutachter: Akkreditierung des Bachelorstudiengangs Hebamme an der Fachhochschule Bern; 2. Vorsitzende der Deutschen Gesellschaft für Hebammenwissenschaft; Mitherausgeber des Hebammen-Literatur-Dienstes (HeLiDi); Mitglied des Research Standing Committees der International Confederation of Midwives, Mitglied des Study Advisory Committee for Global Competencies for Midwifery Practice in Zusammenarbeit mit der International Confederation of Midwives (ICM) und der WHO, International Early Labour Research Group, wissenschaftlicher Beirat zur Optimierung der Qualität in der außerklinischen Geburtshilfe (QUAG e.V.), Management Committees der europäischen COST-Aktion ISO907 Childbirth Cultures, Concerns, and Consequences: Creating a dymamic EU framework for optimal maternity care; Reviewer: Fachzeitschriften Journal of Perinatal Medicine, Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung, European Journal of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Biology, Archives in Gynecology and Obstetrics und Sexual and Reproductive Health Care

von Versen-Höynck, Frauke (Dr. med., M.Sc.): Reviewer: Fachzeitschriften Cell and Tissue Banking und Journal of Biomedical Research

Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.): Grant Reviewer: United Cerebral Palsy (USA), Action Medical Research (UK); Reviewer für die Fachzeitschriften 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, Reproductive Science Member of Editorial Boards of Early Human Development, Neonatology, Acta Paediatrica, The Open Epidemiology Journal

Schippert, Cordula (OÄ Dr. med.): Reviewer: Zeitschrift CME Weiterbildung 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; Publication Date: 09.04.2009)

Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

Direktor: Prof. Dr. Heinrich Lanfermann
Tel.: 0511/532-6654/-6655 • E-Mail: neuroradiologie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/neuroradiologie.html

Forschungsprofil

Zur exakteren Beurteilung zerebraler Pathologien werden im Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie quantitative MR-Methoden entwickelt und evaluiert, die physikalische Messparameter unter standardisierten Bedingungen erfassen und damit eine exaktere Beurteilung insbesondere bei Verlaufsuntersuchungen ermöglichen. Diese neuen MR-Messverfahren wurden bereits auf einem präklinischen 7T-MR-Tomographen implementiert und getestet. Zudem wurden sie bei größeren Kollektiven von Normalpersonen eingesetzt. Es gelingt jetzt zuverlässig, auch geringe Abweichungen von einer normalen Hirnentwicklung zu messen. 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. Außerdem konnte in Einzelfällen bei nur geringen Hirnveränderungen erfolgreich auf unnötige Knochenmarktransplantationen verzichtet werden.

Neben den bereits für die Detektion von metabolischen Veränderungen bei zerebralen Pathologien akzeptierten spektroskopischen Verfahren werden MR-Prototypsequenzen für die Analyse mikrostruktureller Veränderungen, z.B. zur Erfassung der sog. Diffusions-Kurtosis, eingesetzt. In einer aktuellen Publikation von Raab und Mitarbeitern in Radiology (2010) konnte gezeigt werden, dass diese neue Technologie für die Graduierung von Gliomen in vivo wesentliche Informationen liefern kann.

Besonders gefördert wird die Entwicklung der bisher überwiegend in der Grundlagenforschung eingesetzten funktionellen MR-Bildgebung (fMRT). Es wurde nicht nur in die dafür erforderliche MR-Spezialausstattung (u. a. Eyetracker und Postprocessing-Software) investiert, sondern auch in gemeinsamer Initiative mit der Klinik für Neurologie eine fMRT-Arbeitsgruppe unter dem Namen „NICA-Hannover" gegründet. Dabei steht NICA für „NeuroImaging and Clincal Applications". Im Rahmen interdisziplinärer Kooperationsprojekte z.B. mit Klinik für Neurologie, der Psychosomatik und der Kinderklinik wird dieses Verfahren für die Beurteilung von Funktionseinschränkungen bei zerebralen Erkrankungen eingesetzt. Die aktuellen Forschungsschwerpunkte werden in dem nachfolgenden Beitrag von Frau Dr. Dipl.-Psych. D.M. Schardt ausführlicher vorgestellt.

Forschungsprojekte

Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist ein bildgebendes Verfahren, welches die Lokalisation neuronaler Aktivierungen des Gehirns während sensorischer, motorischer oder kognitiver Aufgaben ermöglicht. Dieses nichtinvasive Verfahren wird in vivo eingesetzt und basiert auf Veränderungen des Blutflusses in Zusammenhang mit neuronaler Aktivität. Der Magnetresonanztomograph (MRT, auch Kernspintomograph) besteht aus einer Magnetspule, die ein sehr starkes statisches Magnetfeld produziert (B0). Durch die Energie von zusätzlich geschalteten Radiofrequenzpulsen (RF-Pulsen) können lokale Veränderungen der Blutoxygenierung in räumlicher und zeitlicher Auflösung abgebildet werden. Hierbei geht man davon aus, dass neuronale Aktivität einen erhöhten Sauerstoffbedarf mit sich bringt. Basierend auf dem biologischen Zusammenspiel des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) und des zerebralen Blutvolumens (CBV) lassen sich lokale Veränderungen im Verhältnis von oxygeniertem (oxyHb) zu desoxygeniertem

Hämoblogin (desHb) feststellen. Während neuronaler Aktivierung steigen sowohl rCBF als auch CBV überproportional stark an, was zu einer relativen Abnahme der desHb-Konzentration führt. Die sogenannte BOLD (Blood-oxygenation-level-dependent)-Bildgebung macht sich hierbei die Tatsache zunutze, dass oxyHb diamagnetische, und desHb paramagnetische Eigenschaften besitzen, und die Unterschiede in der Blutoxygenierung in Abhängigkeit von der neuronalen Aktivierung mittels des MRT messbar sind (verkürzte Darstellung).

Der entscheidende Vorteil dieser Methode ist, dass eine Aufzeichnung funktioneller Gehirnaktivität so ohne die zusätzliche Gabe von Kontrastmitteln möglich ist. Auch die Dauer der Datenakquisition ist sehr gering, und das bei gleichzeitig hoher räumlicher Auflösung (ca. 3-5 mm^3). In der fMRT werden zumeist sogenannte T2*-gewichtete Gradientenechosequenzen genutzt, wobei es die Echoplanare Bildgebung (EPI) ermöglicht, über 30 Schichten pro Volumendatensatz in ungefähr zwei Sekunden aufzuzeichnen.

Experimentalaufbau

Die Studienteilnehmer von fMRT-Untersuchungen werden zunächst einer eingehenden Überprüfung der MRT-Tauglichkeit unterzogen, um etwaige Kontraindikationen wie Metallimplantate auszuschließen. Sie werden dann für die Untersuchung möglichst bequem im MRT gelagert, und bekommen mittels einer Videobrille und stark abgeschirmter Kopfhörer visuelle und/oder auditorische Reize dargeboten. Hierbei können sie entweder angeleitet werden, diese einfach nur wahrzunehmen, oder aber eine bestimmte Reaktion zu zeigen. Zum Beispiel können sie instruiert werden, bei bestimmten Reizen eine bestimmte motorische Aktion (z.B. Knopfdruck), oder aber eine bestimmte kognitive Aktion (z.B. Neubewertung des emotionalen Gehalts eines Reizes) durchzuführen. Zur Stimuluspräsentation wird eine kommerziell erhältliche, in der neurowissenschaftlichen Forschung etablierte Software eingesetzt. Mittels dieser Software werden die einzelnen Reize in einer vordefinierten Form dargeboten, sowie die Reaktionen der Versuchsperson und die Triggerpulse des MRT registriert.

Die räumlich und zeitlich hochaufgelösten Rohdaten aus dem MRT enthalten keine Information über den experimentellen Ablauf und werden daher zunächst extensiv vorverarbeitet, um statistische Inferenzen zu erlauben. Zu diesem Zweck wird die frei erhältliche Software SPM (Statistical Parametric Mapping) verwendet. Die Rohdaten werden von Bewegungsartefakten befreit, in einen gemeinsamen stereotaktischen Raum überführt, und anschließend räumlich geglättet. So bearbeitet können sie mit der zeitlichen Information des experimentellen Ablaufs kombiniert und auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den experimentellen Bedingungen hin überprüft werden. Durch eine Überlagerung der dreidimensionalen statistischen Karten auf ein strukturelles Abbild des Gehirns kann so eine genaue anatomische Zuordnung der aktivierten Areale erfolgen.

Zusätzlich zur anatomischen Zuordnung statistisch signifikanter Aktivierungsunterschiede zwischen experimentellen Bedingungen lassen sich noch diverse weitere Informationen in die funktionelle Datenauswertung einbeziehen. So ist es beispielsweise möglich, während der funktionellen Messung die Augenbewegungen der Studienteilnehmer zu registrieren, und diese dann als zusätzliche Variable in die spätere Auswertung mit einzubeziehen, und so die Zusammenhänge zwischen äußerem Umweltreiz, Aufmerksamkeitszuwendung, und zentralnervöser Verarbeitung besser zu verstehen.

Durch die Gabe z.B. von Neuromodulatoren besteht außerdem die Möglichkeit, die Gehirnaktivität in Reaktion auf körpereigene Stoffe wie Hormone zu untersuchen, um so ein besseres Modell über deren Wirkungsweise auf das menschliche Erleben und Verhalten zu entwickeln.

Auch Informationen über genetische Prädispositionen können in die Analyse der funktionellen Daten integriert werden, um so die Auswirkung von spezifischen Polymorphismen auf die neuronale Aktivierung zu untersuchen. Auch lässt sich mittels funktioneller oder effektiver Konnektivitätsanalysen ermitteln, inwieweit die Aktivität in verschiedenen Gehirnarealen in Abhängigkeit von den experimentellen Bedingungen miteinander korreliert. Auf diesem Hintergrund wurden bzw. werden am Institut für Neuroradiologie verschiedene fMRT-Studien durchgeführt.

Ein Kooperationsprojekt mit dem Universitätsklinikum Bonn und der TU München befasst sich beispielsweise mit

der Frage, inwieweit die Verarbeitung von ängstlichen und neutralen Gesichtsausdrücken bei weiblichen Probanden vom Gesichtsfeld abhängig ist. Die Verarbeitung von Gesichtern hat die besondere Eigenschaft, dass sie auch ohne bewusste Aufmerksamkeitszuwendung passiert, wohingegen andere Objekte nur dann kognitive Prozesse anstoßen, wenn sie im Fokus der Aufmerksamkeit stehen (Finkbeiner & Palermo 2009). Es wurde vermutet, dass solche Objekte, welche einer detaillierten Analyse bedürfen, wie beispielsweise Gesichter, stärker mit der Verarbeitung zentraler Informationen zusammenhängen, als solche Objekte, die eher aufgrund peripherer Informationen erkannt werden, wie z.B. Landschaften (Malach et al. 2002, Levy et al. 2001). In einer eigenen Studie zur gesichtsfeldabhängigen Verarbeitung von emotionalen Gesichtsausdrücken bei Männern (Preibisch, Lanfermann et al. 2009) konnte gezeigt werden, dass die zentrale Präferenz für Gesichter nur bei neutralem Ausdruck zutrifft. Für ängstliche Gesichter fand sich eine präferenzielle Verarbeitung bei peripherer Präsentation, vor allem im rechten Hemifeld. Um die Ergebnisse aus Preibisch et al. zu replizieren und auf eine größere Population beziehen zu können, wird in der aktuellen Studie eine Gruppe von weiblichen Probanden hinsichtlich der Verarbeitung ängstlicher und neutraler Gesichtsausdrücke in Abhängigkeit vom Präsentationsort untersucht. Die Probandinnen absolvieren hierzu eine funktionelle MRT-Messung, während gleichzeitig ihre Augenbewegungen kontinuierlich aufgezeichnet werden.

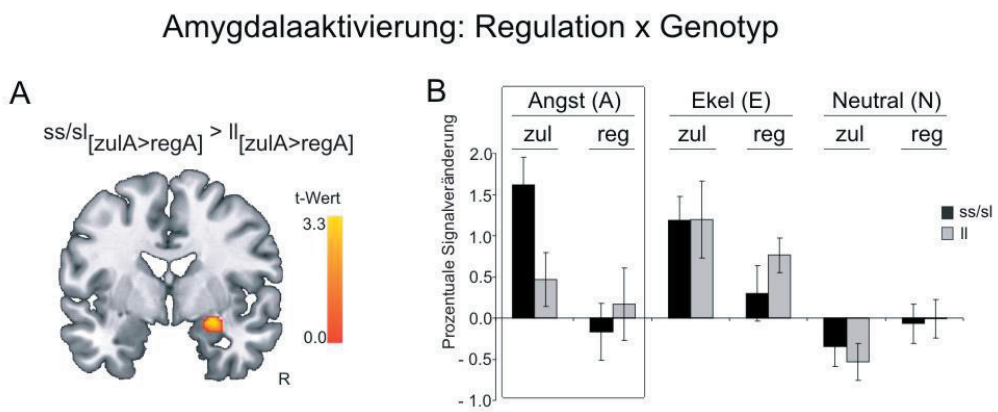


Abb. 1: A: In der Gruppe der short-Allelträgerinnen (ss/sl) zeigte sich eine stärkere Verminderung der Amygdalaaktivierung während der Regulation von Angst (regA) im Vergleich mit den long-Allelhomozygoten (ll). B: Dieser Zusammenhang war spezifisch für die Regulation von Angst und konnte in der neutralen und der ekelassoziierten Bedingung nicht beobachtet werden.

In Kooperation mit der Abteilung für Psychosomatik, sowie der Klinik für Neurologie der MHH wird die Wirkungsweise von Oxytocin auf das Erleben und Verarbeiten der zwischenmenschlichen Bindung zwischen Vater und Kind erforscht. In der Gynäkologie wird Oxytocin als Hormon zur Regulation der Gebärmutterkontraktion und des Stillens eingesetzt. Außerdem wirkt es modulierend auf die frühkindliche Mutter-Kind-Bindung. Laut einer Studie von Baumgartner et al. (Neuron 2008) ist Oxytocin jedoch auch geschlechtsunabhängig wirksam, da es generell das Vertrauen in die Mitmenschen fördert und laut eines Übersichtsartikels von Donaldson und Young (Science 2008) eine entscheidende Bedeutung bei der Modulation des komplexen Sozialverhaltens spielt. Wie genau Oxytocin auf das zwischenmenschliche Erleben wirkt, und vor allem auf die Bindung zwischen Eltern und Kindern, ist noch Gegenstand aktueller Forschung. So wird in der laufenden Studie erhoben, ob durch die Gabe von Oxytocin als Nasenspray die Gehirnaktivität in Reaktion auf Bilder des eigenen Kindes im Vergleich zu denen anderer Kinder verändert wird.

In einer weiteren Arbeit konnte gezeigt werden, dass genetische Prädispositionen durch willentliche Regulationsstrategien moduliert werden können (Schardt et al. Neuroimage 2010). So wurde das Vorliegen mindestens eines short-Allels eines häufigen Polymorphismus in der Promoterregion des Serotonintransportergens (5-HTTLPR) mehrfach mit einer erhöhten Amygdalareaktivität während der Wahrnehmung negativer Reize in Verbindung gebracht. Allerdings ist es möglich, die Amygdalaaktivierung, die mit negativen Emotionen einhergeht, mittels kognitiver Emo-

tionsregulationsstrategien willentlich zu reduzieren. In einer Studie an 37 gesunden weiblichen Probanden konnte gezeigt werden, dass die Amygdalaaktivierung auch bei den 5-HTTLPR short-Allelträgerinnen effektiv reduziert wird, da während der kognitiven Regulation furchtbezogener Reize die genotypabhängigen Unterschiede in der Amygdala vermindert wurden (Abb. 1).

Weiterhin zeigte sich, dass der Effekt der kognitiven Regulation in der Gruppe der short-Allelträgerinnen durch eine verstärkte funktionelle Konnektivität zwischen der Amygdala und präfrontalen Regulationsarealen vermittelt wird (Abb. 2).

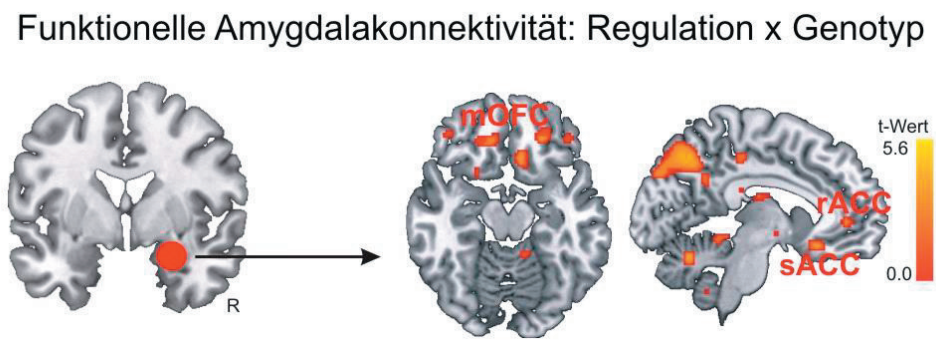


Abb. 2: Während der Regulation von Angst weist die Gruppe der short-Allelträgerinnen eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen der rechten Amygdala und medialen, sowie lateralen (nicht dargestellt) Regulationsarealen auf.

Obwohl also das Vorliegen des 5-HTTLPR short-Allels mit einer erhöhten Reaktivität bei Furcht einhergeht, kann dieser genetisch vermittelte Effekt durch kognitive Emotionsregulation vermindert werden, und zwar indem die Kopplung zwischen der Amygdala und ventromedialen, sowie ventrolateralen präfrontalen Arealen verändert wird.

Zusammenfassung

Wie in den vorgestellten Studien gezeigt werden konnte, kann die funktionelle MRT dazu beitragen, den Zusammenhang zwischen hirnphysiologischen Vorgängen und dem menschlichen Erleben und Verhalten besser zu verstehen. Das Ziel der hiesigen Forschungsprojekte ist es, das Verständnis von gesunder und pathologischer neuronaler Verarbeitung voranzutreiben, und die funktionelle Bildgebung in Zukunft auch verstärkt bei der Untersuchung verschiedener Patientengruppen anzuwenden.

Projektleitung: Schardt (Dr.)

Weitere Forschungsprojekte

Stimulation der Lymphgefäßregeneration durch autologe Lymphknotentransplantation

Projektleitung: Blum, Katrin (Dr. med.); Kooperationspartner: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.), Hadamitzky, Catarina (Dr. med.), Gratz, Klaus Friedrich (Prof. Dr. med.), Funkt. u. Angew. Anatomie

1H-MR-Spektroskopie bei urämischer Enzephalopathie

Projektleitung: Bokemeyer, Martin (Dr. med.); Kooperationspartner: Weissenborn, Karin (Prof. Dr. med.), Alwan, Güldan, Neurologie

1H-MR-Spektroskopie bei HCV-Enzephalopathie

Projektleitung: Bokemeyer, Martin (Dr. med.); Kooperationspartner: Weissenborn, Karin (Prof. Dr. med.), Goldbecker, Annemarie (Dr. med.), 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.), Lenarz, Minoo (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: Prof. Das, Dr. Hartmann, PD Dr. Lücke, Dr. Beilken, Dr. Reiffen, Kinderheilkunde, Anästhesie

MRT-Untersuchung bei Frühgeborenen zum eigentlichen Geburtstermin im Rahmen des NEOBRAIN Projektes

Projektleitung: Bültmann, Eva (Dr. med.); Kooperationspartner: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.), Büter, Wolfgang (Dr. med.), Richter (Dr. med.), Kinderheilkunde

Intraindividueller Vergleich von Gd-BOPTA und Gd-DTPA in der kontrastangehobenen MR-Angiographie der Halsgefäße und der zerebralen MR-Perfusion bei 3T bei Patienten mit einer einseitigen, symptomatischen Carotisstenose

Projektleitung: Bültmann, Eva (Dr. med.); Kooperationspartner: Neuroradiologie des Universitätsklinikums Tübingen

A multicenter, randomized, double-blind, crossover, phase 3 study to determine the safety and efficacy of Gadovist 1.omolar (gadobutrol) in patients referred for contrast-enhanced MRI of the central nervous system (CNS)

Projektleitung: Bültmann, Eva (Dr. med.), Zajaczek, Jan (Dr. med.); Kooperationspartner: Steinmann, Diana (Dr. Dr.), Strahlentherapie

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.)

Evaluierung neuer quantitativer MRI-Methoden

Projektleitung: Ding, Xiaoqi (PD Dr. rer. nat. Dr. med.)

Mikrostrukturelle Veränderungen bei neurodegenerativen Erkrankungen

Projektleitung: Ding, Xiaoqi (PD Dr. rer. nat. Dr. med.); Kooperationspartner: Petri, Susanne (Prof. Dr. med.), Dengler, Reinhard (Prof. Dr. med.), Neurologie

Früherkennung leukodystrophischer Erkrankungen

Projektleitung: Ding, Xiaoqi (PD Dr. rer. nat. Dr. med.); Kooperationspartner: Das, Anibh Martin (Prof. Dr. med.), Hartmann, Hans (Dr. med.), Lücke, Thomas (PD Dr. med.), Kinderheilkunde

MRT-Diagnostik bei ALS

Projektleitung: Ding, Xiaoqi (PD Dr. rer. nat. Dr. med.); Kooperationspartner: Petri, Susanne (Prof. Dr. med.), Dengler, Reinhard (Prof. Dr. med.), Neurologie

Korrelation der MRT-Messung und der Lebensqualität bei Metastasen-Patienten nach Strahlentherapie

Projektleitung: Ding, Xiaoqi (PD Dr. rer. nat. Dr. med.); Kooperationspartner: Steinmann, Diana (Dr. Dr. med.), Strahlentherapie

Quantitative und Konventionelle MR-Studie an PKU-Patienten

Projektleitung: Ding, Xiaoqi (PD Dr. rer. nat. Dr. med.); Kooperationspartner: Das, Anibh Martin (Prof. Dr. med.), Kinderheilkunde

Zerebrale Spektroskopie und mikrostrukturelle Untersuchung mittels MRT bei Patienten mit HCV, HBV, AIH und PBS

Projektleitung: Ding, Xiaoqi (PD Dr. rer. nat. Dr. med.); Kooperationspartner: Weißenborn, Karin (Prof. 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.), Nuklearmedizin, Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.), 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 (Dr. med.), 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 top the Efficacy of Lomustine Alone

Projektleitung: Donnerstag, Frank (Dr. med.); Kooperationspartner: Nakamura, Makoto (PD Dr. med.), Tschan, Christioph Albrecht (Dr. med.), 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, Christioph Albrecht (Dr. med.), 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, Minoo (PD Dr. med.), HNO-Klinik

Protektive Stentimplantation bei Tumorinfiltration der hirnversorgenden Arterien

Projektleitung: Götz, Friedrich (Dr. med.); Kooperationspartner: Stöver, Timo (Prof. Dr. med.), HNO-Klinik

CT-Bildgebung bei Schussverletzungen

Projektleitung: Götz, Friedrich (Dr. med.); Kooperationspartner: Stühmer, Constantin (Dr. med.), MGK-Chirurgie

Stentimplantation und TEA bei Carotisstenose

Projektleitung: Götz, Friedrich (Dr. med.); Kooperationspartner: Weissenborn, Karin (Prof. Dr. med.) und Noll, Diana, Neurologie

Neuroradiologische Diagnostik bei Aneurysmen und Subarachnoidalblutung

Projektleitung: Götz, Friedrich (Dr. med.), Lanfermann, Heinrich (Prof. Dr. med.)

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.); Kooperationspartner: Pilatus, U. (Dr. rer. nat.), Hattingen, E. (PD Dr.), Neuroradiologie, JW-Goethe-Universität FFM

Identifizierung prognostischer Informationen aus spektroskopischen Daten von Hirntumoren

Projektleitung: Raab, Peter (Dr. med.); Kooperationspartner: Pilatus, U. (Dr. rer. nat.), Hattingen, E. (PD Dr.), Neuroradiologie, JW-Goethe-Universität FFM

Korrelationen zwischen Perfusionsmessungen (Arterial Spin Labeling, KM-gestützte Perfusionsmessung) und Spektroskopie bei Hirntumoren

Projektleitung: Raab, Peter (Dr. med.); Kooperationspartner: Pilatus, U. (Dr. rer. nat.), Hattingen, E. (PD Dr.), Neuroradiologie, JW-Goethe-Universität FFM

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, A. (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.); Kooperationspartner: Pilatus, U. (Dr. rer. nat.), Hattingen, E. (PD Dr.), Neuroradiologie, JW-Goethe-Universität FFM

Zerebrale Stoffwechseluntersuchungen mit 13C-Spektroskopie

Projektleitung: Raab, Peter (Dr. med.); Kooperationspartner: Neuroradiologie der J.W. Goethe-Universität Frankfurt/Main, Brain Imaging Center, Klinik für Psychiatrie, Frankfurt/Main

Verlaufskontrolle bei nicht-operierten intrakraniellen Blutungen in Abhängigkeit vom Immunstatus

Projektleitung: Raab, Peter (Dr. med.); Kooperationspartner: Weißenborn, Karin (Prof. Dr. med.), Deb, Milani (Dr. med.), Neurologie

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

Einfluß der individuellen Immunkompetenz auf das Outcome nach ischämischem Hirninfarkt

Projektleitung: Raab, Peter (Dr. med.); Kooperationspartner: Weißenborn, Karin (Prof. Dr. med.), Deb, Milani (Dr. med.), Neurologie

Zelluläre Muskeladaptation bei Transplantierten unter Immunsuppressiver Therapie mit Calcineurin und mTOR Inhibitoren- ZMIT Studie

Projektleitung: Raab, Peter (Dr. med.); Kooperationspartner: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.), Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.), Engeli, Stefan (PD Dr. med.), Menne, Jan (Dr. med.), May, Marcus, Klinische Pharamkologie der MHH

Methodenetablierung und -testung von Ultra-Kurzechosequenzen bei zerebralen und spinalen Erkrankungen

Projektleitung: Raab, Peter (Dr. med.); Kooperationspartner: Siemens Medical, Erlangen

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)

Visual Field Bias - Ist die Verarbeitung von Gesichtsausdrücken bei weiblichen Probanden vom Gesichtsfeld abhängig?

Projektleitung: Schardt, Dina (Dr.); Kooperationspartner: Walter, Henrik (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Erk, Susanne (PD Dr. med.), Charité Berlin; Preibsch, Christine (Dr. rer. nat.), TU München

WMEF - Arbeitsgedächtnis und kognitive Konfliktverarbeitung

Projektleitung: Schardt, Dina (Dr.)

OxyChild - The attachment behavioural system in brain and heart and emotional conflict resolution - double-blind placebo-controlled within-subject study to investigate the effects of a single dose of intranasal oxytocin

Projektleitung: Schardt, Dina (Dr.); Kooperationspartner: Gündel, Harald (Prof. Dr. med.), Waller, Christiane (PD Dr. med.), Psychosomatik; Wittfoth, Matthias (Dr. rer. nat.), Neurologie; Heinrichs, Markus (Dr. rer. nat.), Universität Freiburg; Buchheim, Anna (Prof. Dr. biol. hum.), Universität Innsbruck

Blended Learning in der neuroradiologischen Aus-, Weiter- und Fortbildung

Projektleitung: Zajaczek, Jan (Dr. med.), Götz, Friedrich (Dr. med.); Kooperationspartner: Behrends, Marianne (Dr. med.), Kupka, Thomas (Dr. med.), Matthies, Herbert (Prof. Dr. med.), Med. Informatik

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.); Kooperationspartner: Behrends, Marianne (Dr. med.), Kupka, Thomas (Dr. med.), Matthies, Herbert (Prof. Dr. med.), Med. Informatik

Nightingale: Management bei Notfällen der Kopf-Hals-Region

Projektleitung: Zajaczek, Jan (Dr. med.); Kooperationspartner: Behrends, Marianne (Dr. med.), Kupka, Thomas (Dr. med.), Matthies, Herbert (Prof. Dr. med.), Med. Informatik

Entwicklung diagnostischer Strategien bei Mittelgesichtsfrakturen

Projektleitung: Zajaczek, Jan (Dr. med.)

Fehlbildungen des Innenohres Erfassung, radiologische Auswertung und Eingruppierung von im CT und MRT erkennbaren Innenohrfehlbildungen

Projektleitung: Giesemann, Anja (Dr. med.), Götz, Friedrich (Dr. med.); Kooperationspartner: Neuburger, Jürgen (Dr.med.), HNO-Heilkunde

Originalpublikationen

Becker H. Folgen einer nicht erkannten Subarachnoidalblutung. Klin Neuroradiol 2009;19(4):293-296

Blum KS, Hadamitzky C, Gratz KF, Pabst R. Effects of autotransplanted lymph node fragments on the lymphatic system in the pig model. Breast Cancer Res Treat 2010;120(1):59-66

Blum KS, Tong Y, Siebert R, Marget M, Humpe A, Neppert J, Flesch BK. Evidence for gene recombination in FCGR3 gene variants. Vox Sang 2009;97(1):69-76

Dima D, Roiser JP, Dietrich DE, Bonnemann C, Lanfermann H, Emrich HM, Dillo W. Understanding why patients with schizophrenia do not perceive the hollow-mask illusion using dynamic causal modelling. Neuroimage 2009;46(4):1180-1186

Ding XQ, Hagel C, Ringelstein B, Buchheit S, Zeumer H, Kuhlenbäumer G, Appenzeller S, Fiehler J. MRI Features of Pontine Autosomal Dominant Microangiopathy and Leukoencephalopathy (PADMAL). J Neuroimaging 2009;DOI: 10.1111/j.1552-6569.2008.00336.x

Ding XQ, Sun Y, Kruse B, Illies T, Zeumer H, Fiehler J, Lanfermann H. Microstructural callosal abnormalities in normal-appearing brain of children with developmental delay detected with diffusion tensor imaging. Eur Radiol 2009;19(6):1537-1543

Ding XQ, Zeumer H, Lanfermann H. Typische Kernspintomographie-Befunde von häufigen neurometabolischen und neurodegenerativen Erkrankungen im Kindesalter. Kinder- und Jugendarzt 2009;40(2):91-97

Ding XQ. T2 relaxometry of maturing brains. J Magn Reson Imaging 2009;30(4):911; author reply 912

Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H, Schneider D, Weimar C, Wartenberg K, Schellinger PD, Bohn M, Becker H, Wegrzyn M, Jahnig P, Herrmann M, Knauth M, Bahr M, Heide W, Wagner A, Schwab S, Reichmann H, Schwendemann G, Dengler R, Kastrup A, Bartels C, for the EPO Stroke Trial Group. Recombinant Human Erythropoietin in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. Stroke 2009;40(12): e647-e656

Giesemann AM, Goetz F, Neuburger J, Lenarz T, Lanfermann H. From labyrinthine aplasia to otocyst deformity. Neuroradiology 2009;DOI: 10.1007/s00234-009-0601-0

Götz F, Lanfermann H, Becker H. Zervikaler Abszess nach lumbaler epiduraler Schmerztherapie. Klin Neuroradiol 2009;19(3):220-226

Hadamitzky C, Blum KS, Pabst R. Regeneration of Autotransplanted Avascular Lymph Nodes in the Rat Is Improved by Platelet-Rich Plasma. J Vasc Res 2009;46(5):389-396

Hattingen E, Delic O, Franz K, Pilatus U, Raab P, Lanfermann H, Gerlach R. (1)H MRSI and progression-free survival in patients with WHO grades II and III gliomas. Neurol Res 2009;DOI: 10.1179/016164109X12478302362770

Hattingen E, Lanfermann H, Menon S, Neumann-Haefelin T, de Rochement RD, Stamelou M, Höglinger GU, Magerkurth J, Pilatus U. Combined 1H and 31P MR spectroscopic imaging: impaired energy metabolism in severe carotid stenosis and changes upon treatment. MAGMA 2009;22(1):43-52

Hattingen E, Lanfermann H, Quick J, Franz K, Zanella FE, Pilatus U. 1H MR spectroscopic imaging with short and long echo time to discriminate glycine in glial tumours. MAGMA 2009;22(1):33-41

Hoischen A, Landwehr C, Kabisch S, Ding XQ, Trost D, Stropahl G, Wigger M, Radlwimmer B, Weber RG, Haffner D. Array-CGH in unclear syndromic nephropathies identifies a microdeletion in Xq22.3-q23. Pediatr Nephrol 2009;24(9):1673-1681

Huk W, Becker H. Komplikation nach Embolisation einer AVM mit Onyx. Klin Neuroradiol 2009;19(2):145-152

Illsinger S, Lucke T, Hartmann H, Mengel E, Muller-Forell W, Donnerstag F, Das AM. Scheie syndrome: Enzyme replacement therapy does not prevent progression of cervical myelopathy due to spinal cord compression. J Inherit Metab Dis 2009;DOI: 10.1007/s10545-009-1265-y

Klein R, Götz F, Günther D. Fatal rupture of the vertebral artery during ballon angioplasty for cerebral vasospasm. Acta Neuropathol (Berlin) 2009;118(3):447

Majdani O, Rau TS, Baron S, Eilers H, Baier C, Heimann B, Ortmaier T, Bartling S, Lenarz T, Leinung M. A robot-guided minimally invasive approach for cochlear implant surgery: preliminary results of a temporal bone study. Int J Comput Assist Radiol Surg 2009;4(5):475-486

Majdani O, Rau TS, Götz F, Zimmerling M, Lenarz M, Lenarz T, Labadie R, Leinung M. Artifacts caused by cochlear implants with non-removable magnets in 3T MRI: phantom and cadaveric studies. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009;266(12):1885-1890

Majdani O, Thews K, Bartling S, Leinung M, Dalchow C, Labadie R, Lenarz T, Heidrich G. Temporal bone imaging: comparison of flat panel volume CT and multisection CT. AJNR Am J Neuroradiol 2009;30(7):1419-1424

Nabavi A, Thurm H, Zountsas B, Pietsch T, Lanfermann H, Pichlmeier U, Mehdorn M, 5-ALA Recurrent Glioma Study Group. Five-aminolevulinic acid for fluorescence-guided resection of recurrent malignant gliomas: a phase ii study. Neurosurgery 2009;65(6):1070-6; discussion 1076-7

Pilatus U, Lais C, Rochmont Adu M, Kratzsch T, Frölich L, Maurer K, Zanella FE, Lanfermann H, Pantel J. Conversion to dementia in mild cognitive impairment is associated with decline of N-actylaspartate and creatine as revealed by magnetic resonance spectroscopy. Psychiatry Res 2009;173(1):1-7

Preibisch C, Lanfermann H, Wallenhorst T, Walter H, Erk S. Neuroanatomical correlates of visual field bias: a sensitive system for detecting potential threats? Brain Res 2009;1263:69-77

Senft C, Hattingen E, Pilatus U, Franz K, Schänzer A, Lanfermann H, Seifert V, Gasser T. Diagnostic value of proton magnetic resonance spectroscopy in the noninvasive grading of solid gliomas: comparison of maximum and mean choline values. Neurosurgery 2009;65(5):908-13; discussion 913

Skripuletz T, Pul R, Herrmann J, Bueltmann E, Wurster U, Stangel M, Trebst C. Meningeal carcinomatosis from penile squamous cell carcinoma. J Neurooncol 2009;DOI: 10.1007/s11060-009-0087-y

Soylen B, Hinz K, Prokein J, Becker H, Schmidtke J, Arslan-Kirchner M. Performance of a new quantitative method for assessing dural ectasia in patients with FBN1 mutations and clinical features of Marfan syndrome. Neuroradiology 2009;51(6):397-400

Soylen B, Singh KK, Abuzainin A, Rommel K, Becker H, Arslan-Kirchner M, Schmidtke J. Prevalence of dural ectasia in 63 gene-mutation-positive patients with features of Marfan syndrome type 1 and Loeys-Dietz syndrome and report of 22 novel FBN1 mutations. Clin Genet 2009;75(3):265-270

Stuehmer C, Blum KS, Kokemueller H, Tavassol F, Bormann KH, Gellrich NC, Rücker M. Influence of different types of guns, projectiles, and propellants on patterns of injury to the viscerocranium. J Oral Maxillofac Surg 2009;67(4):775-781

Teschner M, Hinz K, Stöver T, Lenarz T, Becker H. Diffusion-weighted MRI in the diagnosis of cholesteatomas. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2009;71(2):99-104

von See C, Bormann KH, Schumann P, Goetz F, Gellrich NC, Rucker M. Forensic imaging of projectiles using cone-beam computed tomography. Forensic Sci Int 2009;190(1-3):38-41

von See C, Stuehmer A, Gellrich NC, Blum KS, Bormann KH, Rücker M. Wound ballistics of injuries caused by handguns with different types of projectiles. Mil Med 2009;174(7):757-761

Walter H, von Kalckreuth A, Schardt D, Stephan A, Goschke T, Erk S. The Temporal Dynamics of Voluntary Emotion Regulation. PLoS ONE 2009;4(8):e6726

Weissenborn K, Tryc AB, Heeren M, Worthmann H, Pflugrad H, Berding G, Bokemeyer M, Tillmann HL, Goldbecker A. Hepatitis C virus infection and the brain. Metab Brain Dis 2009;24(1):197-210

Werry C, Gotz F, Wurster U, Stangel M, Giess R, Heidenreich F, Windhagen A. Paraneoplastic autoimmune encephalitis associated with CV2/CRMP-5 IgG antineuronal antibodies in a patient with thymoma. J Neurol 2009;256(1):129-131

Willenborg KM, Götz F, Klein R, Lenarz T, Schwab B. Raumforderung im ausseren Gehorgang bei Horminderung und Tinnitus. Laryngorhinootologie 2009;DOI: 10.1055/s-0029-1238305

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

Wittfoth M, Schröder C, Schardt DM, Dengler R, Heinze HJ, Kotz SA. On Emotional Conflict: Interference Resolution of Happy and Angry Prosody Reveals Valence-Specific Effects. Cereb Cortex 2010;20(2):383-392

Buchbeiträge, Monografien

Becker H, Mangold A. Temporal Bone. In: Haaga John R. [Hrsg.]: CT and MRI of the whole body: Vol. 1. 5. ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009. S.501-566

Abstracts

2009 wurden 17 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Ding, Xiaoqi (PD Dr. rer. nat. Dr. med.): Experimentelle Neuroradiologie „Detection of physiological and pathological microstructural changes in human brain in vivo: Establishing quantitative magnetic resonance imaging methods for clinical applications"

Wissenschaftspreise

Blum, Katrin (Dr. med.): Posterpreis „Use of ‚SPECT/CT to assess regeneration of autotransplanted lymph node fragments and its effects on the lymph drainage"

Raab, Peter (Dr. med.): Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)

Institut für Radiologie

Direktor: Prof. Dr. Michael Galanski
Tel.: 0511 / 532-3422 • E-Mail: galanski.m@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de

Forschungsprofil

Die Forschungsaktivität des Institutes für Radiologie konzentriert sich auf vier Themenschwer-punkte.
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. Dar-über hinaus werden intelligente Algorithmen implementiert, die den Radiologen bei der Befund- detektion 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 klei-ner Gefäße, wie sie nach Herztransplantation aber auch im Rahmen des Diabetes mellitus auftre-ten können. Die Quantifizierung von auf die Gefäßwand wirkenden Kräften soll es erlauben, früh-zeitig 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 Insti-tut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (Fh ITEM), werden verschiedene Bildgebungs-strategien 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

Bronchiolitis obliterans Syndrom nach Lungentransplantation

Im Rahmen des IFB-Projektes „Characterization of Bronchiolitis-obliterans syndrome (BOS) fol-lowing Lung Transplantation" sollen in interdisziplinärer Zusammenarbeit (Pneumologie und Ra-diologie) neue Marker und bildgebende Zeichen gefunden werden, die eine frühere und sichere Diagnose sowie eine bessere Beurteilung des Therapieverlaufs ermöglichen.

Die chronische Organdysfunktion (Bronchiolitis obliterans Syndrom, BOS) ist die häufigste ernste und therapeutisch nur schwer zu beherrschende Komplikation nach Lungentransplantation. Etwa jeder zweite Tx-Empfänger ist fünf Jahre

nach Lungentransplantation davon betroffen (Boehler et al, 2003). Das BOS ist die häufigste Todesursache nach Ablauf des ersten Jahres nach Lungen-transplantation. Das histo-pathologische Korrelat für die Erkrankung ist die Obliterative Bronchio-litis. Klinisch geht sie mit einer progredienten Atemwegsobstruktion einher.

Im Rahmen einer longitudinalen Studie werden Lungen-Tx-Empfänger einer regelmäßigen CT-Untersuchung unterzogen. Die CT-Untersuchungen werden spirometrisch kontrolliert in In- und Exspiration durchgeführt und mit den parallel zur Bildgebung erfolgten Lungenfunktion und La-borparametern korreliert.

Das Ziel ist morphologische Veränderungen des BOS möglichst frühzeitig vor Auftreten von Ein-schränkungen in der Lungenfunktion zu erfassen.

2 morphologische Kriterien werden evaluiert:

1. Das „Air-trapping"
2. Die Bronchialwanddicke

In diesem Zusammenhang werden außerdem automatische Algorithmen für die Messung des Air-trappings und der Bronchialwanddicke entwickelt, um eine objektive und reproduzierbare Quan-tifizierung der morphologischen Veränderungen zu gewährleisten.

Quantifizierung von Air-trapping

Im Normalfall nimmt die in der CT gemessene Lungendichte von der Inspiration zur Exspiration deutlich zu (> 100 HE) (Webb et al., 2008). Bleibt die Dichtezunahme aus, so deutet dies auf eine Obstruktion der kleinen Atemwege hin. In den Parenchymarealen, die diese Dichtezunahme ver-missen lassen, ist davon auszugehen, dass die Luft in der

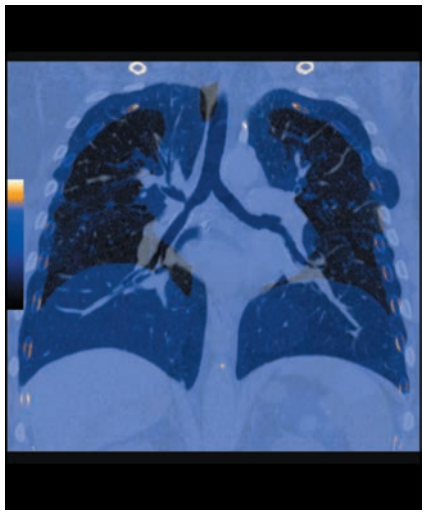


Abb. 1: Überlagerung der In- und Exspirationsaufnahme mit Darstellung einer erheblichen Volumenminderung der Lungen in der Exspiration.

Exspiration nicht entweichen kann. Die-ses als "Air-trapping" bezeichnete Phänomen ist für eine Anzahl pulmonaler Erkrankungen be-schrieben wie z.B. Bronchiolitis obliterans, chronische Bronchitis, atypische Pneumonie, Emphy-sem, Sarkoidose und Mukoviszidose. Um den Ausmaß einer Erkrankung und die Veränderung im Verlauf zu beurteilen, ist eine genaue Quantifizierung des Air-trappings erforderlich. Air-trapping ist bisher nur subjektiv und grob abgeschätzt. Neuere Arbeiten die eine Quantifizierung zum Ziel haben, arbeiten mit einer (semi-) automatischen Messung anhand der Dichtewerte. Während Gol-din (Goldin, 2002) mit einem festen Grenzwert arbeitet, berechnen Goris (Goris et al., 2003) und Robinson (Robinson et al., 2005) den prozentualen Anteil des Air-trappings aus einem individuel-len, für jeden Patienten mit Hilfe des inspiratorischen Scans berechneten Grenzwertes. Aufgrund der hohen Dichtevariabilität des Lungenparenchyms, ist ein rein dichtebasierter Ansatz trotz Au-tomatisierung fehlerbehaftet.

Das Ziel unseres Projekts ist die genaue Quantifizierung des Air-trappings durch Berechnung der lokalen Bewegung

des Lungenparenchyms. Lungenareale mit Air-trapping weisen nur geringe lo-kale Bewegungen im Vergleich zum gesunden Lungenparenchym auf. Durch nicht rigide Regist-rierung der In- und Exspirationsaufnahme, kann für jedes einzelne Voxel der Bewegungsvektor ausgerechnet werden. Das Ziel ist eine voxelgenaue Abgrenzung und Quantifi-zierung von Berei-chen mit wenig lokaler Bewegung, die auf ein Air-trapping hinweisen. [Abbildung1 und 2]

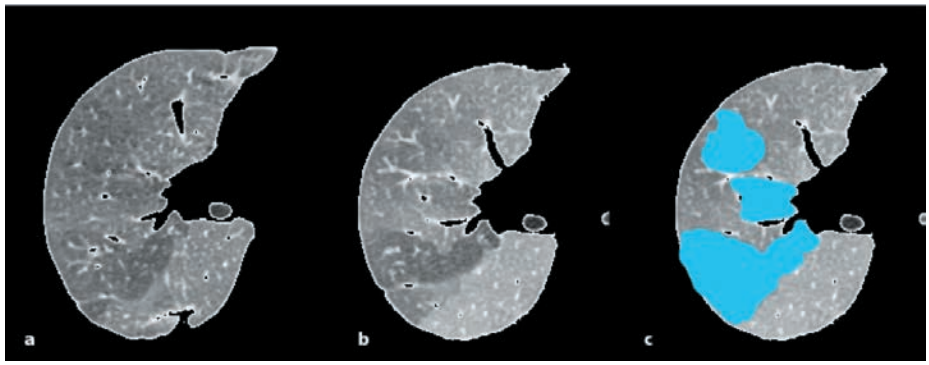


Abb. 2: Axiale Schichten durch die re. Lunge in a) in Inspiration, b) in Exspiration und c) in Exspiration mit farblich gekennzeichneten Air-Trapping Arealen

Abb. 3: Automatisch berechnete Mittelachse durch das Bronchiallumen. Senkrecht zu der Mittelachse ausgerichtete Ebenen stellen die genauen Bronchusquerschnitte dar.

Messung der Bronchialwanddicke

Strukturveränderungen der Atemwege (airway remodeling) kommen bei einer Vielzahl pulmona-ler Erkrankungen vor, u.a. nach einer Lungentransplantation. Die strukturellen Veränderungen las-sen sich in der Computertomographie teilweise als Änderung von Lumendurchmesser und Wand-dicke nachvollziehen (Webb et al., 2008). Diese Veränderungen in der Computertomographie sind unspezifisch, da zwischen den einzelnen Komponenten der Bronchialwand CT-morphologisch nicht unterschieden werden kann. Nicht desto trotz ist die Beurteilung von Lumendurchmesser und Bronchialwanddicke sinnvoll, um einen Progress der Erkrankung oder ein Ansprechen der Therapie zu beurteilen. Goldstandard ist zurzeit die Bronchoskopie mit anschließender Biopsie. Nachteilig ist allerdings die Invasivität der Prozedur.

Auch wenn davon ausgegangen wird, dass sich die direkten Veränderungen im Rahmen eines BOS vor allem an den kleinen, CT-morphologisch nicht messbaren Atemwegen (Bronchiolen) abspielen (zu geringe örtliche Auflösung), ist eine Messung des Lumens und der Wanddicke der großen Atemwege (Bronchien) sinnvoll. In Studien konnte gezeigt werden, dass Veränderungen der Bronchialwand mit Wandveränderungen der Bronchiolen einhergehen (Nakano et al., 2005). In den letzten Jahren hat es zunehmend Versuche gegeben, die Bronchialwand in der CT exakt auszumessen.

Für die automatische Messung der Bronchialwanddicke sind 2 Probleme zu lösen.
Zum einen muss das Tracheobronchialsystem automatisch segmentiert und die genaue Mittelachse durch die Bronchiallumen berechnet werden. Erst dann können exakte Querschnitte der Bronchial-lumina durch senkrecht zur Mittelachse verlaufenden Reformationen generiert werden (Abb. 3 und Abb.4).

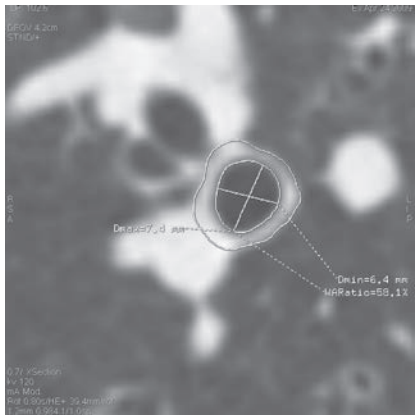


Abb. 4: Automatisch detektierte innere und äußere Bronchialwandkontur zur Berechnung der Bron-chialwanddicke

In den so gewonnenen Reformationen muss die Wandkontur der Bronchien exakt gefunden wer-den, um Bronchialwanddicke und Lumendurchmesser zu bestimmen.

Unser Ansatz basiert auf die full-with-at-half-maximum (FWHM)-Methode. Bei der Bronchial-wanddickenmessung mit der FWHM-Methode (Nakano et al., 2002a) wird ausgehend von dem Mittelpunkt im Lumen des Bronchus sternenförmig in alle Richtungen ein Dichteprofil über die Bronchuswand erstellt. Die innere Bronchialwandbegrenzung wird durch den mittleren Dichtewert zwischen dem minimalen (Bronchiallumen) und dem maximalen HU-Wert (Bronchialwand), die äußere Bronchialwandbegrenzung durch den mittleren HU-Wert zwischen dem maximalen HU-Wert der Wand und dem minimalen HU-Wert des Lungenparenchyms definiert.

Projektleitung: Shin, Hoen-oh (PD Dr. med.), Gottlieb, Jens (Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Pneumologie; Förderung: IFB Transplantation

Weitere Forschungsprojekte

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)

Characterization of Bronchiolitis-obliterans syndrome (BOS) following Lung Transplantation

Projektleitung: Shin, Hoen-oh (PD Dr. med), Gottlieb, Jens (Dr med.); Kooperationspartner: Klinik für Pneumologie; Förderung: IFB Transplantation

CT-Gesteuerte Radiofrequenzablation

Projektleitung: Kaschinski, Stanislav (Dr. med.), Shin, Hoen-oh (PD Dr. med.); Förderung: Rudolf-Bartling-Stiftung

Softwaregenerierte Phantome

Projektleitung: Shin, Hoen-oh (PD Dr. med.), Galanski, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Stamm, Georg (Dr. rer. nat), Exp. Radiologie

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 micro-PET 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

Entwicklung und Evaluation von Softwaretools zur Quantifizierung der Tumorlast in transgenen Mausmodellen des Adeonkarzinoms der Lunge

Projektleitung: Rodt, Thomas (Dr. med.), von Falck, Christian (Dr. med.); Kooperationspartner: Fraunhofer Institut für Toxikologie und experimentelle Medizin (ITEM)

Diagnostik von kardialer Transplantatvaskulopathie und Transplantatfunktion: Multislice-CT (MSCT) und Magnetresonanztomographie (MRT) versus konventionelle Koronarangiographie

Projektleitung: Lotz, Joachim (PD Dr. med.), Hartung, Dagmar (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Bara, Christoph (Dr. med.)

Originalpublikationen

Assmann G, Kueck O, Kirchhoff T, Rosenthal H, Voswinkel J, Pfreundschuh M, Zeidler H, Wagner AD. Efficacy of antibiotic therapy for SAPHO syndrome is lost after its discontinuation: an interventional study. Arthritis Res Ther 2009;11(5):R140

Bisdas TE, Teebken OE, Wilhelmi M, Lotz J, Bredt M, Haverich A, Pichlmaier MA. Surgical treatment of a thoracoabdominal aneurysm in Cogan's syndrome. Ann Thorac Surg 2009;88(5):1668-1670

David S, Merscher S, Schmidt-Guertler H, Kielstein JT, Kirchhoff T, Meier M. A bitter pill to swallow. Clin Nephrol 2009;72(4):319-321

Haider N, Hartung D, Fujimoto S, Petrov A, Kolodgie FD, Virmani R, Ohshima S, Liu H, Zhou J, Fujimoto A, Tahara A, Hofstra L, Narula N, Reutelingsperger C, Narula J. Dual molecular imaging for targeting metalloproteinase activity and apoptosis in atherosclerosis: molecular imaging facilitates understanding of pathogenesis. J Nucl Cardiol 2009;16(5):753-762

Hartung D, Thiele L, Hartung WM. Atriale Signalwahrnehmung mit wandständigen Elektroden und Floatingelektroden bei identischen Belastungen. Herzschr Elektrophys 2009;20(1):39-42

Ipaktchi R, Dettmer S, Vogt PM, Knobloch K. Subclavian artery and jugular vein rupture after a blunt thoracic trauma due to a BMX handlebar. Eur J Cardiothorac Surg 2010;37(1):235

Ismail I, Zhang R, Ringe K, Fischer S, Haverich A. Retrosternal adhesiolysis through an anterior minithoracotomy: a novel approach facilitating complete median redo sternotomy with a patent internal thoracic artery graft. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;137(4):1034-1035

Jagodzinski M, Geiges B, von Falck C, Knobloch K, Haasper C, Brand J, Hankemeier S, Krettek C, Meller R. Biodegradable Screw Versus a Press-Fit Bone Plug Fixation for Hamstring Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Prospective Randomized Study. Am J Sports Med 2010;38(3):501-508

Kirchhoff TD, Opherk JP, Wiesner W. Differenzialdiagnose des akuten Abdomens - Teil III. Radiologie up2date 2009;9(4):323-334

Knobloch K, Beil C, Wilhelmi M, Jagodzinski M, Gerich T. A catastrophic car crash: right main bronchial rupture with concomitant thrombosis of the right carotid artery, vertebral artery dissection, and dislocated cervical spine fracture. J Trauma 2009;66(2):587

Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Pirr J, Rager U, Lippolt P, Hahn A, Fichtner S, Schaefer A, Arseniev L, Ganser A, Drexler H. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: 5-year follow-up from the randomized-controlled BOOST trial. Eur Heart J 2009;30(24):2978-2984

Rihl M, Wagner AD, Bakhsh KA, Rosenthal H, Bernateck M, Köhler L, Zeidler H. Detection of Chlamydial DNA in the Inflamed Sacroiliac Joint of a Patient With Multiple Infections. J Clin Rheumatol 2009;15(4):195-197

Ringe KI, Schirg E, Rosenthal H, Berendonk H, Galanski M. Unilateral tibia vara in a toddler caused by focal fibrocartilaginous dysplasia. J Radiol Case Rep 2009;3(9):14-17

Rodt T, von Falck C, Halter R, Ringe K, Shin HO, Galanski M, Borlak J. In vivo microCT quantification of lung tumor growth in SPC-raf transgenic mice. Front Biosci 2009;14:1939-1944

Teebken OE, Puschmann C, Rohde B, Burgwitz K, Winkler M, Pichlmaier AM, Weidemann J, Haverich A. Human iliac vein replacement with a tissue-engineered graft. Vasa 2009;38(1):60-65

von Falck C, Rodt T, Halter R, Spanel R, Galanski M, Borlak J. Combined microPET/CT for imaging of hepatocellular carcinoma in mice. Front Biosci 2009;14:2193-2202

von Falck C, Rodt T, Joerdens S, Waldeck S, Kiesel H, Knapp WH, Galanski M. F-18 2-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of radicular and peripheral neurolymphomatosis: correlation with magnetic resonance imaging and ultrasound. Clin Nucl Med 2009;34(8):493-495

von Falck Christian, Laenger Florian, Knapp Wolfram H, Galanski Michael. F-18 FDG PET/CT Showing Bilateral Breast Involvement in Acute Myeloid Leukemia Relapse. Clin Nucl Med 2009;34(10):713-715

Waldeck S, Galanski M, Schlegel M, Strutz J, Pantelis A. Verifikation der Hammerkopffixation: Computertomographie als Diagnosestandard. HNO 2009;57(5):519-521

Wiesner W, Kirchhoff TD, Opherk JP. Differenzialdiagnose des akuten Abdomens - Teil II. Radiologie up2date 2009;9(1):35-47

Buchbeiträge, Monografien

Galanski M, Dettmer S, Keberle M, Opherk JP, Ringe K. Thorax. Stuttgart: Thieme, 2009. X, 357 S. (Pareto-Reihe Radiologie)

Rodt T, Rodt L, Sybrecht GW. Reitsport. In: Engelhardt M, Albrecht S. [Hrsg.]: Sportverletzungen: Diagnose, Management und Begleitmaßnahmen. 2., überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2009. S.677-682

Abstracts

2009 wurden 28 Abstracts publiziert.

Promotionen

Meier, Simone (Dr. med.): Evaluation eines Algorithmus zur Computerunterstützten Segmentation von Pleuraergüssen aus CT-Datensätzen

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 • http://www99.mh-hannover.de/kliniken/strahlentherapie/

Forschungsprofil

• Grundlagen-orientierte Forschung auf dem Gebiet der molekulargenetischen Aspekte und genetischen Veränderungen bei der Strahlentherapie des Mammakarzinoms und des Prostatakarzinoms.
• Klinisch-relevante Aspekte einer genetisch gesteigerten Strahlensensibilität.
• Bildgeführte Hochpräzisions-Strahlentherapie im Gehirn und 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.

Forschungsprojekte

Behandlungsoptimierung durch intraoperative Bestrahlung (IORT) beim Brustkrebs

Die Strahlentherapie ist fester Bestandteil der Primärbehandlung des Mammakarzinoms. Die postoperative Ganzbrustbestrahlung nach brusterhaltender Therapie gilt heute als Therapiestandard, welche das das Lokalrezidivrisiko senkt und das Überleben verbessert. Eine Ganzbrustbestrahlung dauert typischerweise 5-6 Wochen, zeitlich abgekürzte Konzepte (3 Wochen) sind in bestimmten Situationen jedoch möglich und hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkung vergleichbar. Eine lokale Dosiserhöhung (Boost) im Bereich des Tumorbetts zusätzlich zur Ganzbrustbestrahlung kann das Lokalrezidivrisiko weiter senken. Der Boost erfolgt üblicherweise mit 5-8 zusätzlichen Bestrahlungen (Elektronenbestrahlung) im Anschluss an die Ganzbrustbestrahlung. Den größten absoluten Nutzen (bis zu 10% bessere Lokalkontrolle) haben Patienten unter 50 Jahren und solche mit bestimmten histopathologischen Kriterien (G3-Tumoren). Ein wesentlicher Nachteil der bisherigen Methode der Boostbestrahlung ist, dass dieser hinsichtlich des Zeitpunkts erst spät, möglicherweise erst 4-6 Monate nach Operation und adjuvanter Chemotherapie erfolgt. Eine Rekonstruktion des ehemaligen Tumorbetts ist dann oft nicht mehr sicher möglich mit der Folge, dass im Vergleich zur ursprünglichen Tumorgröße ein zu großes Brustvolumen bestrahlt werden muss (Vermeiden eines „geografic miss").

In der MHH steht seit kurzem in einem Gemeinschaftsprojekt der Klinik für Gynäkologie und der Klinik für Strahlentherapie die intraoperative Bestrahlung (IORT) mit einer miniaturisierten Röntgenquelle mit niedriger Energie (50 kV Röntgenstrahlung, INTRABEAM®, Fa. Zeiss) zur Verfügung. Das INTRABEAM® wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft bewilligt.

Die intraoperative Bestrahlung (IORT) stellt eine innovative Methode zur fokussierten Bestrahlung des Tumorbetts

bereits während der Brustkrebsoperation dar. Wesentlicher Vorteil ist die Bestrahlung zum frühest mögliche Zeitpunkt. Dies ist aus tumorbiologischer Sicht optimal zur Sterilisierung des Tumorbetts vor Wiedereinsetzen eines erneuten Tumorzellwachstums. Das bestrahlte Volumen ist bei der IORT minimiert und das umgebende Gewebe (insbesondere Lunge, Herz und Gegenbrust) kann optimal geschont werden. Aktuelle Publikationen zur IORT mittels INTRABEAM® als Boostbestrahlung des Mammakarzinoms ergaben sehr niedrige Lokalrezidivraten (0-2,6% nach 5 Jahren), welche geringer waren als in der internationalen Studie mit perkutaner Boostbestrahlung am Ende der Bestrahlungsserie (4,3%). Daten zur Langzeitverträglichkeit der IORT liegen bisher allerdings nur begrenzt vor.

Die IORT wird im Rahmen der leitliniengerechten Regelversorgung (Standardtherapie) in Kombination mit einer mehrwöchigen Ganzbrustbestrahlung eingesetzt, als alleinige Teilbrustbestrahlung zur Zeit innerhalb von Therapiestudien. Studiengeeignet für die alleinige Teilbrustbestrahlung sind Patientinnen mit einem geringen lokalen Rezidivrisiko. Die MHH nimmt hier an der derzeit aktiven internationalen TARGIT-Studie (Targeted Intraoperative Radiation Therapy) zur alleinigen IORT des primären und frühen Mammakarzinoms mittels INTRABEAM teil.

Der Einsatz der alleinigen IORT außerhalb von Studien erfolgt aktuell auf Basis individueller Therapieentscheidungen im Falle einer Re-Bestrahlung (Lokalrezidiv nach Ganzbrustbestrahlung, Brustkrebs als Zweitmalignom z.B. nach früherer Mantelfeldbestrahlung) oder bei Vorliegen einer individuell gesteigerten Strahlenempfindlichkeit, wie etwa bei Kollagenosen oder seltenen Krebsdispositionssyndromen. Ziel dieses Forschungsprojektes ist es, den betroffenen Patientinnen eine (erneute) brusterhaltende Therapie mit ausreichender Sicherheit, d.h. ohne das Risiko gesteigerter Spätnebenwirkungen, anbieten zu können.

Die IORT ist logistisch anspruchsvoll und erfordert ein eingespieltes interdisziplinäres Team von Spezialisten (Gynäkologie, Strahlentherapie, Medizinphysik, Anästhesie, Stabsstelle Strahlenschutz), um eine qualitätsgesicherte Durchführung und Sicherstellung der langfristigen Ergebnisqualität zu gewährleisten. Die sorgfältige Auswahl der geeigneten Patientinnen und die Indikationsstellung für die IORT erfolgt gemeinsamen durch die Klinik für Gynäkologie und Klinik für Strahlentherapie der MHH innerhalb einer speziell hierfür eingerichteten interdisziplinären Sprechstunde. Die qualitätsgesicherte Etablierung der intraooperativen Strahlentherapie wird von der Claudia von Schilling Stiftung unterstützt.

Neben dem Nachweis der Wirksamkeit wird im Rahmen des gemeinsamen Forschungsprojektes die Untersuchung zur frühen und langfristigen Verträglichkeit der IORT ein besonderer Schwerpunkt sein. Hierzu gehört auch ein klinisches Projekt zur Dosisoptimierung der IORT als Boostbestrahlung mit dem Ziel der weiteren Verbesserung der therapeutischen Breite. Aufgrund der besonderen strahlenbiologischen Eigenschaften der IORT (Einzeitbestrahlung mit niedrig-energetischen Röntgenstrahlen) ist eine Begleitforschung durch die interdisziplinäre Arbeitsgruppe für molekulare Gynäkologie / Strahlentherapie (Leiter: Dr. rer. nat. T. Dörk-Bousset) an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der MHH vorgesehen. Anknüpfungspunkt ist die langjährige fachübergreifende Forschungsarbeit zu den molekularen Grundlagen von Brustkrebs und Strahlensensibilität.

Projektleitung: Michael Bremer (Prof. Dr. med.), Tjoung-Won Park-Simon (Prof. Dr. med.), Thilo Dörk-Bousset (Dr. rer. nat.), Johann H. Karstens (Prof. Dr. med.), Peter Hillemanns (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der MHH; Förderung: Land Niedersachsen, Claudia von Schilling Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

Prävalenz von Genpolymorphismen als Risikofaktor für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms.

Projektleitung: Meyer, Andreas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Thilo Dörk-Bousset (Dr. rer. nat.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinik für Urologie und Uroonkologie; Förderung: Hannelore-Munke-Forschungsstipendium

Genetische Alterationen und Einfluß auf die Nebenwirkungsrate bei mit permanenter Brachytherapie behandelten Prostatakarzinom-Patienten.

Projektleitung: Meyer, Andreas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Thilo Dörk-Bousset (Dr. rer. nat.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinik für Urologie und Uroonkologie

Einfluß genetischer Veränderungen auf den weiteren Krankheitsverlauf von Pat. mit Mamma-Karzinom.

Projektleitung: Meyer, Andreas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Förderung: Claudia-von-Schilling-Stiftung

Evaluation des Einflusses bestimmter genetischer Varianten und Ihrer gegenseitigen Assoziation auf das Erkrankungsrisiko für ein Prostatakarzinom

Projektleitung: Meyer, Andreas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Förderung: EU-Förderung durch PRACTICAL Konsortium (Prostate cancer association group to investigate cancer associated alterations in the genome)

Untersuchung des Zusammenhangs genetischer Veränderungen und Ihrer gegenseitigen Assoziation auf das Erkrankungsrisiko verschiedener Tumor-Entitäten

Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.), Meyer, Andreas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Förderung: EU-Förderung durch COGS-Konsortium: Collaborative oncological gene-enviroment studies

Gen-Polymorphismen und Erkrankungsrisiko für ein Mammakarzinom

Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Thilo Dörk-Bousset (Dr. rer. nat.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Förderung: EU-Förderung durch BCAC: Breast Cancer Association Consortium

Zelluläre Mechanismen der Strahlensensibilität: Neue Ansatzpunkte für Prävention, Früherkennung und Therapie des Mammakarzinoms

Projektleitung: Bogdanova, Natalia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Förderung: Hannelore-Munke-Forschungsstipendium

Phase III trial on Concurrent and Adjuvant Temozolomide chemotherapy in non-1p/19q deleted anaplastic glioma

Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.), Meyer, Andreas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Nakamura, Makoto (PD Dr. med), Klinik für Neurochirurgie, Wiese, Bettina (Dr. med.), Klinik für Neurologie und Neurophysiologie Henriettenstiftung Hannover; Förderung: European Organisation for Research and Treatment of Cancer trial 26053-22054, CATNON Intergroup-Studie

A phase III study of pemetrexed, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation pemetrexed versus etoposide, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation cytotoxic chemotherapy of choice in locally advanced stage III non-small-cell lung cancer of other than predominantly squamous cell histology

Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.), Meyer, Andreas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Dickgreber, Nicolas (Dr. med.), Klinik für Pneumologie; Förderung: Wirtschaft (Eli Lilly and Company)

Treatment planning system and dose delivery accuracy in extracranial stereotactic radiotherapy with a custom-built thorax phantom (in cooperation with the Faculty of Medicine of Mansoura University, Egypt).

Projektleitung: Werner, Martin (Dr. rer. nat.); Dawod, Tamer (Ph.D.); Kooperationspartner: Dawod, Tamer, Faculty of Medicine of Mansoura Uiversity, Egypt; Förderung: Land Niedersachsen

Klinische und molekularbiologische Einflußfaktoren auf Erkrankungsrisiko und Krankheitsverlauf bei Pat. mit bilateralem Mammakarzinom

Projektleitung: Meyer, Andreas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Wegener, Gerd (Dr.), Tumorzentrum MHH, Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Prospektive Studie zur Optimierung strahlentherapeutischer Konzepte bei Patienten mit Hirnmetastasen: Detektion mikrostruktureller Reaktionen mit quantitativen MRT-Verfahren in Korrelation mit Lebensqualität und neurokognitiven Funktionen

Projektleitung: Steinmann, Diana (Dr. med. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Ding, Xiaoqi (PD Dr. med. Dr. rer. nat.), Neuroradiologie, Ernst, Gundula (Dr.) Medizinische Psychologie

Hypofraktionierte bildgeführte Hochpräzisionsbestrahlung intrazerebral und am Körperstamm

Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Dickgreber, Nicolas (Dr. med.), Klinik für Pneumologie

Zusammenhang von genetischen Alterationen auf die Prävalenz und weiteren klinischen Verlauf bei Patienten mit Tumoren des Beckens

Projektleitung: Janssen, Stefan (Dr. med.), Meyer, Andreas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Thilo Dörk-Bousset (Dr. rer. nat.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Epigenetische Regulation strahleninduzierter Signalwege in lymphoiden und epithelialen Zellkulturen

Projektleitung: Meyer, Andreas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Thilo Dörk-Bousset (Dr. rer. nat.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Stimulation der Lymphgefäßregeneration durch autologe Lymphknotentransplantation als Modell der Therapie von Lymphödemen

Projektleitung: Bruns, Frank (Dr. med.); Kooperationspartner: Hadamitzky, Catarina (Dr. med.), PHW-Chirurgie, Blum, Katrin (Dr. med.) Neuroradiologie, Gratz, Klaus Friedrich (Prof. Dr. med.) Nuklearmedizin, Radtke, Christine (Dr. med.), PHW-Chirurgie; Förderung: Jürgen-Manchot-Stiftung, REBIRTH, DFG

Induktion einer immunologischen Toleranz mittels Ganzkörperbestrahlung bei Lungentransplantation in einem tierexperimentellen Ansatz

Projektleitung: Karstens, Johann H (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Strüber, Martin (Prof. Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie; Förderung: EU-Förderung, DFG, Wirtschaft

Originalpublikationen

Adamietz IA, Bremer M, Hoelzer D, Strumberg D. Leukämien des Erwachsenen. Onkologe 2009;15(3):311-332

Ahmed S, Thomas G, Ghoussaini M, Healey CS, Humphreys MK, Platte R, Morrison J, Maranian M, Pooley KA, Luben R, Eccles D, Evans DG, Fletcher O, Johnson N, Dos Santos Silva I, Peto J, Stratton MR, Rahman N, Jacobs K, Prentice R, Anderson GL, Rajkovic A, Curb JD, Ziegler RG, Berg CD, Buys SS, McCarty CA, Feigelson HS, Calle EE, Thun MJ, Diver WR, Bojesen S, Nordestgaard BG, Flyger H, Dörk T, Schürmann P, Hillemanns P, Karstens JH, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Zalutsky IV, Bermisheva M, Fedorova S, Khusnutdinova E, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Ahn SH, Devilee P, van Asperen CJ, Tollenaar RA, Seynaeve C, Garcia-Closas M, Lissowska J, Brinton L, Peplonska B, Nevanlinna H, Heikkinen T, Aittomäki K, Blomqvist C, Hopper JL, Southey MC, Smith L, Spurdle AB, Schmidt MK, Broeks A, van Hien RR, Cornelissen S, Milne RL, Ribas G, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Schmutzler RK, Burwinkel B, Bartram CR, Meindl A, Brauch H, Justenhoven C, Hamann U, The GENICA Consortium, Chang-Claude J, Hein R, Wang-Gohrke S, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kosma VM, Kataja V, Olson JE, Wang X, Fredericksen Z, Giles GG, Severi G, Baglietto L, English DR, Hankinson SE, Cox DG, Kraft P, Vatten LJ, Hveem K, Kumle M, Sigurdson A, Doody M, Bhatti P, Alexander BH, Hooning MJ, van den Ouweland AM, Oldenburg RA, Schutte M, Hall P, Czene K, Liu J, Li Y, Cox A, Elliott G, Brock I, Reed MW, Shen CY, Yu JC, Hsu GC, Chen ST, Anton-Culver H, Ziogas A, Andrulis IL, Knight JA, kConFab, Australian Ovarian Cancer Study Group, Beesley J, Goode EL, Couch F, Chenevix-Trench G, Hoover RN, Ponder BA, Hunter DJ, Pharoah PD, Dunning AM, Chanock SJ, Easton DF. Newly discovered breast cancer susceptibility loci on 3p24 and 17q23.2. Nat Genet 2009;41(5):585-590

Bremer M. Neue Techniken in der Strahlentherapie. MedReview 2009;10(9):13-14

Deichmueller CM, Wegener G, Karstens JH, Bruns F. Definitive conformal radiotherapy for localized prostate cancer: a long-term follow-up study. Anticancer Res 2009;29(7):2627-2634

Eeles RA, Kote-Jarai Z, Al Olama AA, Giles GG, Guy M, Severi G, Muir K, Hopper JL, Henderson BE, Haiman CA, Schleutker J, Hamdy FC, Neal DE, Donovan JL, Stanford JL, Ostrander EA, Ingles SA, John EM, Thibodeau SN, Schaid D, Park JY, Spurdle A, Clements J, Dickinson JL, Maier C, Vogel W, Dörk T, Rebbeck TR, Cooney KA, Cannon-Albright L, Chappuis PO, Hutter P, Zeegers M, Kaneva R, Zhang HW, Lu YJ, Foulkes WD, English DR, Leongamornlert DA, Tymrakiewicz M, Morrison J, Ardern-Jones AT, Hall AL, O'Brien LT, Wilkinson RA, Saunders EJ, Page EC, Sawyer EJ, Edwards SM, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA, Khoo VS, Parker CC, Van As N, Woodhouse CJ, Thompson A, Christmas T, Ogden C, Cooper CS, Southey MC, Lophatananon A, Liu JF, Kolonel LN, Le Marchand L, Wahlfors T, Tammela TL, Auvinen A, Lewis SJ, Cox A, Fitzgerald LM, Koopmeiners JS, Karyadi DM, Kwon EM, Stern MC, Corral R, Joshi AD, Shahabi A, McDonnell SK, Sellers TA, Pow-Sang J, Chambers S, Aitken J, Gardiner RA, Batra J, Kedda MA, Lose F, Polanowski A, Patterson B, Serth J, Meyer A, Luedeke M, Stefflova K, Ray AM, Lange EM, Farnham J, Khan H, Slavov C, Mitkova A, Cao G, The UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators/British Association of Urological Surgeons' Section of Oncology, The UK ProtecT Study Collaborators, The PRACTICAL Consortium, Easton DF. Identification of seven new prostate cancer susceptibility loci through a genome-wide association study. Nat Genet 2009;41(10):1116-1121

Gaudet MM, Milne RL, Cox A, Camp NJ, Goode EL, Humphreys MK, Dunning AM, Morrison J, Giles GG, Severi G, Baglietto L, English DR, Couch FJ, Olson JE, Wang X, Chang-Claude J, Flesch-Janys D, Abbas S, Salazar R, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Lindblom A, Margolin S, Heikkinen T, Kampjarvi K, Aaltonen K, Nevanlinna H, Bogdanova N, Coinac I, Schurmann P, Dork T, Bartram CR, Schmutzler RK, Tchatchou S, Burwinkel B, Brauch H, Torres D, Hamann U, Justenhoven C, Ribas G, Arias JI, Benitez J, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Flyger HL, Peto J, Fletcher O, Johnson N, Dos Santos Silva I, Fasching PA, Beckmann MW, Strick R, Ekici AB, Broeks A, Schmidt MK, van Leeuwen FE, Van't Veer LJ, Southey MC, Hopper JL, Apicella C, Haiman CA, Henderson BE, Le Marchand L, Kolonel LN, Kristensen V, Grenaker Alnaes G, Hunter DJ, Kraft P, Cox DG, Hankinson SE, Seynaeve C, Vreeswijk MP, Tollenaar RA, Devilee P, Chanock S, Lissowska J, Brinton L, Peplonska B, Czene K, Hall P, Li Y, Liu J, Balasubramanian S, Rafii S, Reed MW,

Pooley KA, Conroy D, Baynes C, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Ahn SH, Shen CY, Wang HC, Yu JC, Wu PE, Anton-Culver H, Ziogoas A, Egan K, Newcomb P, Titus-Ernstoff L, Trentham Dietz A, Sigurdson AJ, Alexander BH, Bhatti P, Allen-Brady K, Cannon-Albright LA, Wong J, Australian Ovarian Cancer Study Group, Chenevix-Trench G, Spurdle AB, Beesley J, Pharoah PD, Easton DF, Garcia-Closas M, on behalf of the Breast Cancer Association Consortium. Five Polymorphisms and Breast Cancer Risk: Results from the Breast Cancer Association Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18(5):1610-1616

Gerstein J, Meyer A, Sykora KW, Fruhauf J, Karstens JH, Bremer M. Long-term renal toxicity in children following fractionated total-body irradiation (TBI) before allogeneic stem cell transplantation (SCT). Strahlenther Onkol 2009;185(11):751-755

Ghosh A, Koestner W, Hapke M, Schlaphoff V, Länger F, Baumann R, Koenecke C, Cornberg M, Welte K, Blazar BR, Sauer MG. Donor T cells primed on leukemia lysate-pulsed recipient APCs mediate strong graft-versus-leukemia effects across MHC barriers in full chimeras. Blood 2009;113(18):4440-4448

Heyd R, Seegenschmiedt MH, Rades D, Winkler C, Eich HT, Bruns F, Gosheger G, Willich N, Micke O, German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases. Radiotherapy for Symptomatic Vertebral Hemangiomas: Results of a Multicenter Study and Literature Review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;DOI:10.1016/j.ijrobp.2009.04.055

Janssen S, Meier zu Eissen J, Kolbert G, Bremer M, Karstens JH, Meyer A. Anal cancer treated with radio-chemotherapy: correlation between length of treatment interruption and outcome. Int J Colorectal Dis 2009;24(12):1421-1428

Kruse B, Thissen S, Warnecke G, Avsar M, Gottlieb J, Hohlfeld JM, Karstens JH, Kaever V, Länger F, Pabst B, Ungefroren H, Haverich A, Strüber M. Correlation of donor leukocyte chimerism with pulmonary allograft survival after immunosuppressive drug withdrawal in a porcine model. Transplantation 2009;87(10):1468-1477

Meyer A, Coinac I, Bogdanova N, Schürmann P, Hagemann J, Bremer M, Baumann R, Frühauf J, Karstens JH, Machtens S, Dörk T. Einfluss von Polymorphismen in Apoptose-Genen auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit des Prostatakarzinoms. Exp Strahlenther klin Strahlenbiol 2009;18:78-81

Milne RL, Benitez J, Nevanlinna H, Heikkinen T, Aittomaki K, Blomqvist C, Arias JI, Zamora MP, Burwinkel B, Bartram CR, Meindl A, Schmutzler RK, Cox A, Brock I, Elliott G, Reed MW, Southey MC, Smith L, Spurdle AB, Hopper JL, Couch FJ, Olson JE, Wang X, Fredericksen Z, Schurmann P, Bremer M, Hillemanns P, Dörk T, Devilee P, van Asperen CJ, Tollenaar RA, Seynaeve C, Hall P, Czene K, Liu J, Li Y, Ahmed S, Dunning AM, Maranian M, Pharoah PD, Chenevix-Trench G, Beesley J, kConFab Investigators, AOCS Group, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Zalutsky IV, Anton-Culver H, Ziogas A, Brauch H, Justenhoven C, Ko YD, Haas S, Fasching PA, Strick R, Ekici AB, Beckmann MW, Giles GG, Severi G, Baglietto L, English DR, Fletcher O, Johnson N, Dos Santos Silva I, Peto J, Turnbull C, Hines S, Renwick A, Rahman N, Nordestgaard BG, Bojesen SE, Flyger H, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Garcia-Closas M, Chanock S, Lissowska J, Brinton LA, Chang-Claude J, Wang-Gohrke S, Shen CY, Wang HC, Yu JC, Chen ST, Bermisheva M, Nikolaeva T, Khusnutdinova E, Humphreys MK, Morrison J, Platte R, Easton DF, on behalf of the Breast Cancer Association Consortium. Risk of Estrogen Receptor-Positive and -Negative Breast Cancer and Single-Nucleotide Polymorphism 2q35-rs13387042. J Natl Cancer Inst 2009;101(14):1012-1018

Mücke R, Büntzle J, Glatzel M, Bruns F, Kisters K, Prott FJ, Schmidberger H, Micke O. Postoperative serum and whole blood selenium levels in patients with squamous cell and adenocarcinomas of the uterus after curative surgical treatment. Trace Elements and Electrolytics 2009;26(2):78-82

Steinmann D, Cerny B, Karstens JH, Bremer M. Chemoradiotherapy with weekly cisplatin 40 mg/m(2) in 103 head-and-neck cancer patients: a cumulative dose-effect analysis. Strahlenther Onkol 2009;185(10):682-688

Steinmann D, Schäfer C, van Oorschot B, Wypior HJ, Bruns F, Bölling T, Sehlen S, Hagg J, Bayerl A, Geinitz H, Hipp M, Vordermark D. Effects of radiotherapy for brain metastases on quality of life (QoL). Prospective pilot study of the DEGRO QoL working party. Strahlenther Onkol 2009;185(3):190-197

Vorwerk H, Beckmann G, Bremer M, Degen M, Dietl B, Fietkau R, Gsanger T, Hermann RM, Alfred Herrmann MK, Holler U, van Kampen M, Korber W, Maier B, Martin T, Metz

M, Richter R, Siekmeyer B, Steder M, Wagner D, Hess CF, Weiss E, Christiansen H. The delineation of target volumes for radiotherapy of lung cancer patients. Radiother Oncol 2009;91(3):455-460

Waltes R, Kalb R, Gatei M, Kijas AW, Stumm M, Sobeck A, Wieland B, Varon R, Lerenthal Y, Lavin MF, Schindler D, Dörk T. Human RAD50 Deficiency in a Nijmegen Breakage Syndrome-like Disorder. Am J Hum Genet 2009;84(5):605-616

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

Buchbeiträge, Monografien

Bremer M, Karstens JH, Hillemanns P. Vagina. In: Bamberg Michael, Molls Michael, Sack Horst. [Hrsg.]: Radioonkologie; Bd.2 (Klinik). 2. Aufl. München u.a.: Zuckschwerdt, 2009. S.637-646

Bremer M, Karstens JH, Hillemanns P. Vulva und Urethra. In: Bamberg Michael, Molls Michael, Sack Horst. [Hrsg.]: Radioonkologie; Bd.2 (Klinik). 2. Aufl. München u.a.: Zuckschwerdt, 2009. S.631-636

Abstracts

2009 wurden 29 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Andreas Meyer: Strahlentherapie des Mamma- und Prostatakarzinoms: Polymorphismen in Kandidaten-Genen der DNA-Doppelstrangbruch-Reparatur und deren Einfluss auf Erkrankungswahrscheinlichkeit, Strahlensensibilität und Krankheitsverlauf

Wissenschaftspreise

Steinmann, Diana: Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie für das Poster „Depression und Angst bei Patienten mit Hirnmetastasen im Verlauf der Strahlentherapie".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Karstens, Johann H. (Prof. Dr. med.): 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); stellvertretender Vorsitzender des Tumorzentrums der MHH; Mitglied der Ethikkommission der Ärztekammer Niedersachsen; Gutachtertätigkeit in verschiedenen Organisationen; Vorstandsarbeit in der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie; 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.

Klinik für Nuklearmedizin

Direktor: Prof. Dr. Wolfram H. Knapp
Tel.: 0511 / 532-2577, -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: a) Produktion von Radionukliden: Die Klinik hat die Möglichkeit, den für die Radionuklidtherapie vielversprechenden Alphastrahler At-211 mit Hilfe des 35 MeV-Zyklotrons herzustellen, eine Alleinstellung in Deutschland. Ein Schwerpunkt ist daher die Entwicklung von Behandlungsstrategien mit diesem Radionuklid. b) 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. Ansonsten: Untersuchung kinetischer Parameter neuer Radioliganden in der Zellkultur und im Tiermodell. Präklinische und klinische Untersuchungen mit neuen Radioliganden im Heilversuch und in Studien.

Forschungsprojekte

Entwicklung von Strategien zur molekularen Radiotherapie von Glioblastomen

Höhergradige maligne Gliome stellen die größte Gruppe der primären malignen ZNS-Tumore dar. Hierunter sind Glioblastome (WHO IV) am häufigsten vertreten. Sie zeichnen sich durch schnelles und aggressives Wachstum aus. Entsprechend ihrer glialen Herkunft verbreiten sich Zellverbände mikroskopischer Größenordnung rasch in Hirnareale aus, die außerhalb des grob-morphologischen Tumorvorlumens liegen.

Die derzeitige Standardtherapie besteht aus operativer Resektion und adjuvanter Radio-/Chemotherapie mit Temozolomid. Die mediane Überlebenszeit hat sich nach Einführung dieser Standardtherapie nur geringfügig verbessert (14-15 Monate).

Der Grund für den relativ geringen Erfolg bisheriger Behandlungsformen besteht darin, dass eine lokale Therapie (Resektion, lokale Bestrahlung) nicht alle Tumorzellverbände erfasst und dass eine systemische Chemotherapie extrem hoher Substanzdosen bedürfte, um ausreichende Wirkspiegel am Zielort hervorzurufen.

Mit dem hier vorgestellten Projekt werden Strategien verfolgt, mit denen die grundsätzlichen Limitationen bisheriger Behandlung überwunden werden könnten. Es liegt die Annahme zugrunde, dass mit dem Alphastrahlen aussendenden Radionuklid Astat-211 Einzelzellen oder Verbände weniger Zellen selektiv zerstört werden können. Im Einzelnen sind folgende Hypothesen zu prüfen:

a) Das zytotoxische Potential im Falle der Bindung des Radionuklids
an die Zelle übertrifft das jenige hochwirksamer chemotherapeutischer Substanzen;
b) es gibt geeignete Vektoren, um das Radionuklid in die Tumorzelle zu lenken;
c) es gibt Applikationsformen, die eine bedeutsame Anreicherung des Radionuklids außerhalb des Tumors, insbesondere systemisch vermeiden. Im Berichtszeitraum wurden Arbeiten zur Prüfung dieser 3 Hypothesen durchgeführt.

ad a) Das zytotoxische Potential auf Einzelzellebene wurde folgendermaßen untersucht. Die Zelllinie HL-60, die das CD33-Antigen exprimiert, wurde sowohl Anti-CD33-Antikörpern, die mit Astat-211 dotiert waren, als auch dem

toxischen Calicheamicin-Derivat Gemtuzumab Ozogamicin (GO) ausgesetzt. Es wurden die Überlebensraten, die Kaspase-3/7-Aktivität, die DNA-Fragmentierung und Nekrosen-Induktion bestimmt. Die Ergebnisse mit unterschiedlichen Radioaktivitätskonzentrationen und unterschiedlichen Antikörperkonzentrationen ergaben, dass die Astat-211-dotierten Antikörper bei einer um 3 Zehnerpotenzen geringeren Konzentration eine vergleichbare zytotoxische Wirkung hervorrufen wie GO. Experimente mit nicht-spezifischem Astat-211 (das nicht von Tumorzellen aufgenommen wird) induzierte nur eine geringe Apoptose- und Nekroserate. Dieses Ergebnis entspricht mikrodosimetrischen Studien, nach denen eine hohe Zytotoxizität dann besteht, wenn der Alphazerfall im Cytoplasma oder direkt im Zellkern stattfindet. Dann reicht ein einzelner Alphazerfall bzw. eine Partikelspur durch den Kern aus, um den Zelltod herbeizuführen, während bei den üblicherweise für die interne Strahlentherapie benutzten Betapartikeln zehntausende solcher Ereignisse stattfinden müssen.

ad b) Für die selektive Bindung von Astat-211 an Gliomzellen wurden 2 unterschiedliche Wege verfolgt. Wie in früheren Arbeiten gezeigt wurde, unterliegt Astat-211 in Form von Astatid dem Transportmechanismus für Iodid (Natriumiodid-Symporter = NIS). Der NIS ist deshalb ein relevantes Target für die Entwicklung einer Gentransduktion-vermittelten Astat-211-Therapie. Die Schwierigkeit liegt darin, die Genexpression stabil zu halten. Non-virale Methoden haben sich hier als ineffizient erwiesen. Auch adenovirale Vektoren für die NIS-Transduktion führten nur zu einer transienten Expression. Daher wurden im Berichtszeitraum Untersuchungen mit einer 3. Generation selbst inaktivierender (SIN) lentiviraler Vektoren (LV) durchgeführt. Mit Hilfe von SIN LV, die NIS und grünes Fluoreszenzprotein (GFP) koexpremieren, erfolgte die LV-Transduktion auf Gliomzellen und eine Kontrollzelllinie. Die Kinetik der NIS-Expression wurde immunhistochemisch sowie funktionell anhand des Iodid- und Astatid-Uptakes bestimmt. Die Experimente ergaben eine LV-Transduktion von NIS mit hoher Ausbeute in den Gliomzellen und eine hochgradige Stabilität der Gen-Expression zusammen mit der funktionellen Aktivität. Somit eröffnet sich die Möglichkeit, mit lentiviralen Vektoren die Radionuklidtherapie mit Astat-211, basierend auf einer gentherapeutischen Maßnahme, weiter zu entwickeln.

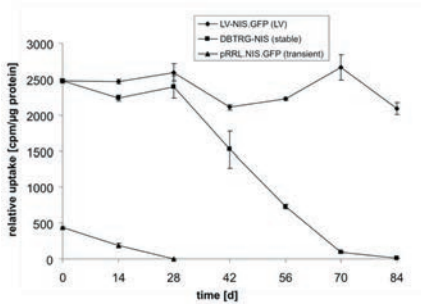


Abb. 1: Relative Iodidaufnahme über 12 Wochen: Die obere Kurve zeigt Gliomzellen nach LV-Transduktion (LV-NIS.GFP)

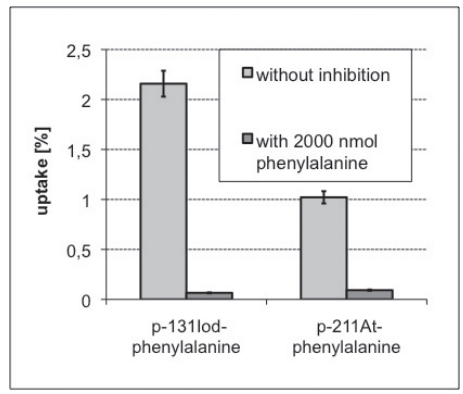


Abb. 2: Hemmung der p-At-211-Phenylalanin Aufnahme durch „kaltes" L-Phenylalanin.

Der 2. Weg, der verfolgt wurde, ist die Dotierung von Phenylalanin mit Astat-211.

Es ist bekannt, dass Glioblastomzellen im Vergleich zum normalen Hirngewebe einen ausgeprägten Aminosäuretransport aufweisen. Im vorangegangenen Berichtszeitraum wurden Untersuchungen zur Identifikation eines geeigneten Astat-dotierten Moleküls vorgestellt (p-At-211-Phe). Die Spezifität der Aufnahme dieser Verbindung in Gliomzellen wurde in der Zellkultur durch Inhibition mit „kaltem" L-Phenylalanin untersucht.

Daneben wurde die Tumoraffinität in vivo im Vergleich mit normalem Hirngewebe in der Ratte untersucht. Dabei ergab sich nach systemischer Applikation (i.v. Injektion) eine ca. 3-fach höhere Anreicherung im Gliommodell der Ratte. Diese Relation hat sich über die Zeitdauer von 90 min nicht verändert (die Halbwertzeit von At-211 beträgt 7,2 h).

ad c) Im Hinblick auf eine Glioblastomtherapie am Menschen kommt in erster Linie eine Applikation intratumoral oder in die Resektionshöhle nach Operation in Betracht. Die Frage der möglichen Ausbreitung des an den auf den Tumor gerichteten Vektor gebundenen Radionuklids Astat-211 nach intratumoraler Applikation ist dabei von entscheidender Bedeutung. Entsprechende Untersuchungen wurden am Gliommodell der Ratte durchgeführt. At-211-Phenylalanin wurde intravenös und intratumoral injiziert. Autoradiographien wurden bis zum Zeitintervall von 21 Stunden Überlebenszeit durchgeführt. Die Aufnahmen in den Tumoren nach systemischer Applikation entsprach mit einem Tumor zu Non-Tumor Verhältnis von ca. 3:1 dem Aufnahmeverhalten anderer Aminosäuren, die für diagnostische Zwecke eingesetzt werden. Obwohl nach intratumoraler Applikation der überwiegende Teil der applizierten Aktivität in den systemischen Krieslauf übertrat, war die Aktivitätsaufnahme im Tumor bis zu 10 mal höher als nach systemischer Applikation. Der Übertritt in den systemischen Kreislauf ist auf die hohe Vaskularisation der Tumoren und die gestörte Blut-Hirn-Schranke im Tumorgewebe zurückzuführen.

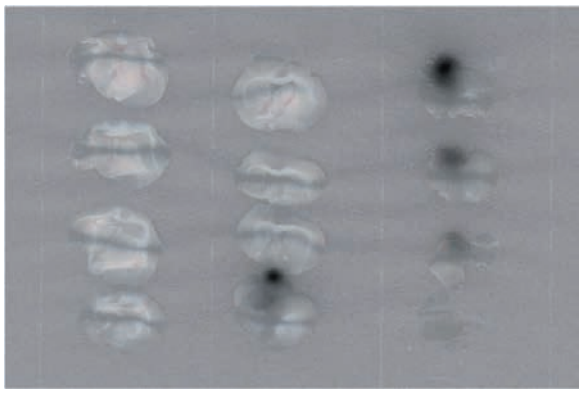


Abb. 3: Retention des 211At-Phenylalanins im Tumor nach intratumoraler Applikation: Autoradiographie 90 min. p.i.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt mit der Frage nach der therapeutischen Wirkung der intratumoralen Applikation von At-211-Phenylalanin beim Gliommodell der Ratte.

Projektleitung: Knapp, Wolfram H. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: At-211-Phenylalanin: Meyer, Geerd-J. (Prof. Dr. rer. nat.) MHH-Nuklearmedizin; Barbet,Jaques (Prof. Dr.), Inst. National de la Santé et de la Recherche Medicinale, Université Nantes, France; Mäcke, Helmut (Prof. Dr. rer. nat.), Universitätsspital Basel, Schweiz. LV-Transvektion: Petrich, Thorsten (Dr. med.), MHH-Nuklearmedizin; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie- Stiftung (DJCLS, R 04/21); EU (Health 2007), FP7 Health -F2-2004-201962 (TARCC)

Weitere Forschungsprojekte

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: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Müller-Vahl, Kerstin (Prof. Dr. med.), Psychiatrie (MHH); Förderung: Wirtschaft: Fa. Lundbeck A/S, Kopenhagen Valby.

An Open-Label, Multicentre, Phase 3 Study Evaluating the Prognosis Usefulness of I123-mIBG Scintrigraphy for Identifiying Subjects with Heart Failure who will Experience an Adverse Cardiac Event

Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: B. Schieffer (Dr. med.), D. Fischer (Dr. med.), Kardiologie; Förderung: Wirtschaft: GE-Healthcare, München, Deutschland.

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: Wirtschaft: QSA-Global, Braunschweig (jetzt Eckert & Ziegler AG)

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 (MHH); Boellaard R. (Prof. Dr.), Nuklearmedizin Uniklinik Amsterdam

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: Wirtschaft: Bayer Schering

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

Positronen-Emissionstomographie-gesteuerte Therapie aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome (PETAL-Studie)

Projektleitung: Berding Georg (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin Geworski, Lilly (PD Dr. rer. hum. biol.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Multizentrische Studie; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Dosimetrie bei der Radioimmuntherapie

Projektleitung: Geworski, Lilly (PD, Dr. rer. hum. biol.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Unikliniken in Würzburg, Homburg, Ulm, Dresden, Köln; Förderung: Wirtschaft: Fa. Schering, Bayer Vital, Berlin/Leverkusen

PET/CT: Konstanzprüfung

Projektleitung: Geworski, Lilly (PD, Dr. rer. hum. biol.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Unikliniken Bad Oeynhausen, Freiburg, Charité; DIN NAR-AA3, Fa. Siemens, Fa. Philips, Fa. GE; Förderung: DIN NAR-AA3; Wirtschaft: Fa. Siemens, Fa. Philips, Fa. GE

[18F]-FLT PET / Breast cancer (Interest of Positron Emission Tomography with [18F]-FLT for the evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer)

Projektleitung: Geworski, Lilly (PD, Dr. rer. hum. biol.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Multizentrische Studie; Förderung: Wirtschaft: Fa. ABX CRO, Dresden

L19SIP based on I-124 and I-131

Projektleitung: Geworski, Lilly (PD, Dr. rer. hum. biol.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Multizentrische Studie; Förderung: Wirtschaft: Fa. Schering, Bayer Vital, Berlin/Leverkusen

Linksventrikuläre Hypertrophie und Remodeling unter Einfluss der DPP4-NPY Achse: Visualisierung des NPY/Y1-Rezeptorsystems mittels PET-Bildgebung in vivo

Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Waller, C (PD Dr. med) Psychosomatik (MHH); Förderung: Wiedekindstiftung, Krefeld

Untersuchung ertaubter Patienten, die mit einem Cochlea- (CI), Hirnstamm- (ABI) oder Mittelhirnimplantat (AMI) versorgt wurden, mittels PET Aktivierungsstudien des auditiven Systems

Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Lenarz, M (PD, Dr. med), Lim, H. (Dr. med.) Lenarz, T. (Prof. Dr. med.), Hals-Nasen-Ohrenklinik, MHH; Förderung: Wirtschaft

A randomized, open label, multicenter phase II study to compare RAD001 plus bevacizumab versus interferon alfa-2a and bevcizumab for the first-line treatment of patients with metastatic clear cell carcinoma of the kidney

Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Grünwald, V. (Dr. med.), Hämatoonkologie, MHH; Förderung: Wirtschaft

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: Kooperation: Müller-Vahl, K. (Prof. Dr. med.) Psychiatrie (MHH); Krauss J. (Prof. Dr. med.), Neurochirurgie (MHH); Schrader C. Dr. med.), Neurologie (MHH)

O-15-Wasser PET Aktivierungsstudien bei mittels Tiefer-Hirn-Stimulation (im Nucleus accumbens) behandelten alkoholkranken Patienten

Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Heldmann M. (Prof. Dr. med.), Neurologie (Uniklinik Magdeburg)

[18F-]-Fluorid-PET Untersuchung der Heilung segmentaler Defekte langer Röhrenknochen durch Implantation neuartiger Knochenersatzmaterialien

Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Jagodzinski, M. (PD Dr. med.), Unfallchirurgie (MHH)

Originalpublikationen

Berding G, Banati RB, Buchert R, Chierichetti F, Grover VP, Kato A, Keiding S, Taylor-Robinson SD, International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN). Radiotracer imaging studies in hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. Liver Int 2009;29(5):621-628

Berding G. 11C-Methionin-PET in der Neuroonkologie. Nuklearmediziner 2009;32(02):142-148

Bernateck M, Karst M, Gratz KF, Meyer GJ, Fischer MJ, Knapp WH, Koppert W, Brunkhorst T. The First Scintigraphic Detection of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. Anesth Analg 2010;110(1):211-215

Birowo P, Ückert S, Kedia GT, Scheller F, Meyer M, Taher A, Rahardjo D, Jonas U, Kuczyk MA. Evaluating the role of the serotoninergic system in the control of human seminal vesicle smooth muscle-an in vitro approach. J Sex Med 2009;6(10):2672-2679

Birowo P, Ückert S, Scheller F, Rahardjo D, Kuczyk MA. Serotonin-Reuptake Inhibitoren in der Pharmakotherapie der Ejaculatio praecox – Gibt es direkte Effekte auf die glatte Muskulatur der Versicula seminalis? J Urol Urogynäkol 2009;16(Sonderheft 2):41-42

Birowo P, Ückert S, Scheller F, Sonnenberg JE, Rahardjo D, Kuczyk MA. Effekte von Serotonin-Reuptake Inhibitoren auf die glatte Muskulatur der humanen Vesicula seminalis

(P13.14). Urologe A 2009;48(Suppl. 1):61

Bolat S, Berding G, Dengler R, Stangel M, Trebst C. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is useful in the diagnosis of neurosarcoidosis. J Neurol Sci 2009;287(1-2):257-259

Emmanouilidis N, Müller JA, Jäger MD, Kaaden S, Helfritz FA, Güner Z, Kespohl H, Knitsch W, Knapp WH, Klempnauer J, Scheumann GF. Surgery and radioablation therapy combined: introducing a 1-week-condensed procedure bonding total thyroidectomy and radioablation therapy with recombinant human TSH. Eur J Endocrinol 2009;161(5):763-769

Freudenberg LS, Frömke C, Petrich T, Marlowe RJ, Koska WW, Brandau W, Eising EG, Knust EJ, Bockisch A, Jentzen W. Thyroid Remnant Dose: 124I-PET/CT Dosimetric Comparison of rhTSH versus Thyroid Hormone Withholding Before Radioiodine Remnant Ablation in Differentiated Thyroid Cancer. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009;DOI: 10.1055/s-0029-1225350

Geworski L, Karwarth C, Fitz E, Plotkin M, Knoop B. Qualitätskontrolle an PET/CT-Systemen: Erfahrungen und Erfordernisse. Z Med Phys 2009;DOI: 10.1016/j.zemedi.2009.10.009

Kedia GT, Neumayer E, Scheller F, Kuczyk MA, Uckert S. In vitro-Effekte einer neuen Klasse Stickstoffmonoxid (NO) freisetzender Substanzen auf die glatte Muskulatur des humanen Detrusors. Georgian Med News 2009;(167)7-16

Kedia GT, Scheller F, Oelke M, Ückert S, Kuczyk MA. In vitro Effekte von Arginase-Inhibitoren auf die glatte Muskulatur der humanen Prostata (P 11.2). Urologe A 2009;48(Suppl. 1):49-50

Kuwert T, Prante O, Meyer G. Arzneimittelrechtliche Aspekte der Herstellung und Anwendung von Radiopharmaka. Nuklearmediziner 2009;32(2):101-104

Liu Q, Chen X, Macdonnell SM, Kranias EG, Lorenz JN, Leitges M, Houser SR, Molkentin JD. Protein kinase C{alpha}, but not PKC{beta} or PKC{gamma}, regulates contractility and heart failure susceptibility: implications for ruboxistaurin as a novel therapeutic approach. Circ Res 2009;105(2):194-200

Lorenzen JM, Uckert S, Scheller F, Haller H, Kuczyk MA. Effects of arginase inhibitors on the contractile and relaxant responses of isolated human penile erectile tissue. World J Urol 2009;DOI: 10.1007/s00345-009-0405-1

Luster M, Handkiewicz-Junak D, Grossi A, Zacharin M, Taieb D, Cruz O, Hitzel A, Casas JA, Mäder U, Dottorini ME, Pediatric rhTSH Investigators Group. Recombinant thyrotropin use in children and adolescents with differentiated thyroid cancer: a multicenter retrospective study. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(10):3948-3953

Nyuyki F, Plotkin M, Graf R, Michel R, Steffen I, Denecke T, Geworski L, Fahdt D, Brenner W, Wurm R. Potential impact of (68)Ga-DOTATOC PET/CT on stereotactic radiotherapy planning of meningiomas. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009;DOI: 10.1007/s00259-009-1270-2

Pischke S, Ehmer U, Schedel I, Gratz WF, Wedemeyer H, Ziesing S, Bange FC, Burchard GD, Manns MP, Bahr MJ, Strassburg CP. Of guinea pigs and men: an unusual case of jaundice. Z Gastroenterol 2010;48(1):33-37

Sajan MP, Standaert ML, Nimal S, Varanasi U, Pastoor T, Mastorides S, Braun U, Leitges M, Farese RV. The critical role of atypical protein kinase C in activating hepatic SREBP-1c and NFkappaB in obesity. J Lipid Res 2009;50(6):1133-1145

Ückert E, Neumayer E, Kedia GT, Scheller F, Kuczyk MA. Nitrosylierte Antiphlogsitika (NO-NSAID) – eine neue Option in der Pharmakotherapie der überaktiven Blase? Eine In-vitro-Studie. J Urol Urogynäkol 2009;16(Sonderheft 2):41

Ückert S, Becker AJ, Soyk L, Scheller F, Stief CG, Kuczyk MA. Systemic and cavernous plasma levels of neuropeptide Y (NPY) during sexual arousal in healthy males. J Sex Med 2009;6(Suppl. 5):430

Ückert S, Polat-Yürür H, Kedia GT, Scheller F, Kuczyk MA. Die Stimulation der Produktion zyklischer Nukleotide verstärkt die Effekte von Phosphodiesterase (PDE)-Inhibitoren auf isolierte Streifenpräparate der Prostata (P 11.1). Urologe A 2009;48(Suppl. 1):49

Ückert S, Polat-Yürür H, Scheller F, Kedia GT, Kuczyk MA. Stimulation of cyclic nucleotide production enhances the relaxation induced by Phosphodiesterase (PDE) Inhibitors of isolated human prostate tissue. J Urol 2009;181(4, Suppl. 1):1417

Ückert S, Scheller F, Soljanik I, Sandner P, Ulbrich E, Stief CG, Kuczyk MA. Is there a significance of phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the control of the human detrusor? An immunohistochemical and functional study. Eur Urol (Suppl) 2009;8(4):273-273

Ückert S, Scheller F, Stief CG, Knapp WH, Sohn M, Becker AJ, Kuczyk MA. Potential Mechanism of Action of Human Growth Hormone on Isolated Human Penile Erectile Tissue. Urology 2009;DOI: 10.1016/j.urology.2009.05.046

von Falck C, Rodt T, Joerdens S, Waldeck S, Kiesel H, Knapp WH, Galanski M. F-18 2-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of radicular and peripheral neurolymphomatosis: correlation with magnetic resonance imaging and ultrasound. Clin Nucl Med 2009;34(8):493-495

von Falck Christian, Laenger Florian, Knapp Wolfram H, Galanski Michael. F-18 FDG PET/CT Showing Bilateral Breast Involvement in Acute Myeloid Leukemia Relapse. Clin Nucl Med 2009;34(10):713-715

Walte A, Meyer GJ, Krull D, Korkmaz Z, Knapp WH. Cell-affinity and distribution in rats of 211At-labelled L-phenylalanine for application against glioblastoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009;36(Suppl. 2):S279-S280

Weissenborn K, Tryc AB, Heeren M, Worthmann H, Pflugrad H, Berding G, Bokemeyer M, Tillmann HL, Goldbecker A. Hepatitis C virus infection and the brain. Metab Brain Dis 2009;24(1):197-210

Übersichtsarbeiten

Becker AJ, Soyk L, Scheller F, Stief CG, Ückert S Kuczyk MA. Dopamin-Plasmakonzentrationen im systemischen und cavernösen Blut gesunder Männer während verschiedener peniler Stadien (P 8.6). Urologe A 2009;48(Suppl. 1):38

Buchbeiträge, Monografien

Geworski L, Reiners C. Qualitätsprüfung nuklearmedizinischer Messsysteme: Konstanzprüfung. In: Eckardt Jörg. [Hrsg.]: Empfehlungen zur Qualitätskontrolle in der Nuklearmedizin: Klinik und Messtechnik; mit 54 Tabellen. 2. Aufl. Stuttgart u.a.: Schattauer, 2009. S.314-383

Knoop B, Geworski L. Leitlinie für nuklearmedizinische Bildgebung. In: Eckardt Jörg. [Hrsg.]: Empfehlungen zur Qualitätskontrolle in der Nuklearmedizin: Klinik und Messtechnik; mit 54 Tabellen. 2. Aufl. Stuttgart u.a.: Schattauer, 2009. S.290-303

Abstracts

2009 wurden 22 Abstracts publiziert.

Promotionen

Walte, Almut (Pharm., Dr. hum. biol.): 211At in der molekular-zielgerichteten Radiotherapie – Untersuchung von astatierten, tumoraffinen Vektoren

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Knapp, Wolfram H. (Prof. Dr. med.): Präsident 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 Eur. 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 gastrointestinale 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: 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.): Vorsitzender der Expertengruppe für radioaktive Arzneimittel der deutschen Arzneibuchkommission, Bonn. Experte für die Europäische Arzneibuchkommission, Strasbourg; Gutachtertätigkeit: Journal Nuclear Medicine; Eur. Journal Nuclear Medicine and Molecular Imaging; Journal of Bioconjugate Chemistry; Journal of Applied Radiation and Isotopes.

Klinik für Neurochirurgie

Direktor: Prof. Dr. Joachim K. Krauss
Tel.: 0511-/ 532-2862 • 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 Hydrocephalusforschung (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 Hirnstimulation 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 Querschnittbereich „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 bei einem Tiermodell für die Tourette Erkrankung

Die Tiefe Hirnstimulation (deep brain stimulation „DBS"), bei der über chronisch implantierte Elektroden bestimmte, für die Pathophysiologie einer Erkrankung wichtige Gehirnregionen chronisch hochfrequent stimuliert werden, ist bei verschiedenen Bewegungserkrankungen (insb. Parkinson und Dystonie) und beim neuropathischen Schmerzsyndrom eine effektive und nebenwirkungsarme Behandlungsmethode. Sie wird ausserdem zunehmend zur Behandlung neuropsychiatrischer Erkrankungen angewandt, insbesondere bei der Tourette Erkrankung (TE). Als Zielregionen werden der zentromediane parafaszikuläre Komplex (CM-Pf), der Nucleus accumbens (NAC) und der Globus pallidus internus (GPi) diskutiert. Bisherige Untersuchungen zur DBS bei der Tourette Erkrankung beruhen vorwiegend auf klinischen Studien. Hierbei besteht die Problematik, dass vergleichende Studien zur Wirkung der DBS in unterschiedlichen Gehirnregionen sehr zeitaufwendig sind und es keine geeigneten Kontrollgruppen gibt. Zudem unterliegen die Symptome dieser Erkrankungen einer starken Fluktuation, was die Bewertung der Effekte der DBS zunehmend erschwert.

Während es insbesondere für die Parkinson Erkrankung gute Tiermodelle gibt, besteht bei neuropsychiatrischen Erkrankungen das Problem, dass die genauen pathophysiologischen Mechanismen unklar sind. Ausserdem sind meist

typische menschliche Eigenschaften betroffen, die im Tiermodell schlecht abgebildet werden können. Hier nutzt man sogenannte „Endophänotypen", also Merkmale, die näher an der biologischen Ursache einer Erkrankung liegen, und daher im Tiermodell getestet werden können.

Die Tourette Erkrankung ist durch motorische und vokale Tics charakterisiert, die oft einem unspezifischen Drang folgen. Zur Standardmedikation gehören Substanzen, die am dopaminergen System angreifen, so dass eine Störung des dopaminergen Transmittersystems angenommen wird. Tiermodelle für die Tourette Erkrankung wurden entwickelt, indem das Unvermögen der Patienten einen Tic zu unterdrücken mit einem physiologischen Prozess, dem „sensorimotor gating", verknüpft wurde, also der Fähigkeit irrelevante Informationen zu unterdrücken oder zu bahnen. Die sensorimotorische Integration kann durch die Präpulsinhibition (PPI) der akustischen Schreckreaktion gemessen werden. Diese beschreibt die Reduktion der Schreckreaktion nach einem lauten akustischen Stimulus, wenn diesem ein leiserer Stimulus im Abstand von etwa 100 ms voraus geht. Wichtig hierbei ist, dass die PPI sowohl beim Menschen als auch bei Ratten gemessen werden kann, und dass verschiedene Studien PPI Defizite bei Tourette Patienten gezeigt haben.

Bei Ratten kann ein PPI Defizit durch Dopaminagonisten induziert werden. Ausserdem sind in unserer Arbeitsgruppe Ratten verfügbar, die über zehn Generationen auf das Merkmal „PPI-Defizit" selektiv gezüchtet wurden. Wir konnten zeigen, dass Läsionen des entopedunkulären Nucleus, dem Äquivalent zum GPi des Menschen, sowohl ein pharmakologisch induziertes als auch ein zuchtinduziertes PPI-Defizit aufheben. Wichtig in diesem Zusammenhang ist, dass der GPi als Zielregion für die DBS bei Tourette Patienten diskutiert wird, und dass die DBS zumindest zum Teil als funktionelle Läsion wirkt.

Ratten, bei denen pharmakologisch oder zuchtinduziert Defizite der sensorimotorischen Integration vorliegen, scheinen demnach geeignet die Auswirkungen der DBS in verschiedenen Zielregionen zu untersuchen. Spezifisch wollen wir den Effekt einer DBS im CM-Pf, im GPi und im NAC auf die PPI vergleichen. Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass die Tourette Erkrankung Ausdruck einer Dysfunktion neuronaler Aktivität in den Basalganglien ist. Um zu testen, wie diese Dysfunktion durch die DBS beeinflusst wird, leiten wir zusätzlich lokale Feldpotentiale und Einzelzellaktivität in diesen Regionen mit und ohne DBS ab.

Bei Ratten mit zuchtinduziertem und pharmakologisch induziertem PPI Defizit werden stereotaktisch Elektroden für die tiefe Hirnstimulation in den CM-Pf, den GPi, oder den NAC implantiert. Für die chronische DBS werden die Elektroden mit Ankerschräubchen und Zahnzement auf der Schädeloberfläche befestigt. Zunächst wird die individuelle Schwelle für die Stimulation bestimmt, die gerade unter der Schwelle liegt, bei der die Ratten Nebenwirkungen zeigen, wie z.B. clonische Bewegungen der gegenüber liegenden Vorderpfoten. Danach wird die frei bewegliche Ratte chronisch stimuliert oder scheinstimuliert über ein Kabel, das an der implantierten Elektrode befestigt wird. Unter Stimulation werden die Ratten dann auf ihre PPI getestet. Zusätzlich werden bei anästhesierten Ratten die Populationsaktivität („lokale Feldpotentiale") von Neuronen in den verschiedenen Regionen, sowie spontane Aktivität von Einzelneuronen untersucht. Das Feuermuster und das Burst-Verhalten von Einzelneuronen werden anhand der Interspike-Intervalle und der Variationskoeffizienten untersucht. Zudem wird das Power-Spektrum der lokalen Feldpotentiale nach einer Fourier Transformation ausgewertet.

Eine grosse Anzahl von Studien weist auf eine gestörte Basalganglien Funktion bei Tourette Patienten hin, ohne dass Einigkeit darüber besteht, welche Region der Basalganglien oder deren extensiven Verbindungen zu anderen subkortikalen Bereichen oder Kortexarealen für die DBS am besten geeignet sind. Das Testen von verschiedenen Zielregionen bei Ratten die selektiv auf eine gestörte sensorimotorische Integration gezüchtet werden, oder bei denen eine solche Störung pharmakologisch induziert wird, wird dazu beitragen die optimale Lokalisation für die DBS bei diesen Patienten zu finden und die pathophysiologischen Mechanismen zu untersuchen, die dieser Erkrankung zu Grunde liegen. Weiterhin werden diese Untersuchungen neue Informationen liefern über die Plastizität und die Modulation von neuronalen Kreisläufen durch die DBS.

Projektleitung: Schwabe, Kerstin (Prof. PhD), Lütjens, Götz, Krauss, Joachim (Prof. Dr. med.); Förderung: ESSFN-Research grant von G. Lütjens

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.), Nakamura, Makoto (PD Dr. med.); 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: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Förderung: Novartis Pharma, Nürnberg, 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.); Förderung: Essex Pharma München, Deutschland

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: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Nakamura, Makoto (PD Dr. med.), Petrakakis, Ioannis, Wild, Florian; Förderung: Antisense Pharma

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.); beteiligte Mitarbeiter: Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.), Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.); Förderung: HiLF MHH

Effect of deep brain stimulation on pharmacologically-induced deficient sensorimotor gating in rats, an endophenotype for Tourette's syndrome

Projektleitung: Lütjens, Götz; beteiligte Mitarbeiter: Posch, Dominic (stud. med.), Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.); Förderung: ESSFN-Research grant

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 (Prof. Dr.); 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 (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Hong, Bujung; 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 (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Friedrich, Sabrina (Doktorand), Borrmann, Nadine (Doktorand); 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)

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 (Prof. Dr. med), Klinische Psychiatrie MHH; Berding, Georg (Prof. Dr. med), Nuklearmedizin MHH, Schrader, Christoph (Dr. med), Neurologie MHH

Intraoperative Ableitung von Einzelneuronen und postoperative Ableitungen von lokalen Feldpotentialen bei Bewegungen und kognitiven Aufgaben über externalisierte Elektroden bei Patienten mit multifokaler tiefer Hirnstimulation zur Behandlung von Bewegungsstörungen, Schmerz und neuropsychiatrischen Erkrankungen

Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Capelle, Hans-Holger (Dr. med.), Kinfe, Thomas (Dr. med.), Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Kühn, Andrea (Prof. Dr. med.); Neurologie, Charite Berlin

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-Holger (Dr. med.), Hong, Bujung, Petrakakis, Ioannis, Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.)

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. med.), Hong, Bujung; Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Montibeller, Guillerme; Kooperationspartner: Raab, Peter (Dr. med.); Neuroradiologie MHH, Scheinichen, Dirk (PD Dr. med.); Anesthesiologie MHH

Tiefe Hirnstimulation in verschiedenen Regionen der Basalganglien bei Tiermodellen für Parkinson und Neuropsychiatrischen Erkrankungen: Untersuchungen auf motorische, kognitive und emotionale Eigenschaften, sowie elektrophysiologische Untersuchungen (lokale Feldpotentiale und Einzelzellaktivität).

Projektleitung: Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.)

Originalpublikationen

Alam M, Danysz W, Schmidt WJ, Dekundy A. Effects of glutamate and alpha2-noradrenergic receptor antagonists on the development of neurotoxicity produced by chronic rotenone in rats. Toxicol Appl Pharmacol 2009;240(2):198-207

Blahak C, Bäzner H, Capelle HH, Wöhrle JC, Weigel R, Hennerici MG, Krauss JK. Rapid response of parkinsonian tremor to STN-DBS changes: Direct modulation of oscillatory basal ganglia activity? Mov Disord 2009;24(8):1221-1225

Capelle HH, Krauss JK. Neuromodulation in Dystonia: Current Aspects of Deep Brain Stimulation. Neuromodulation 2009;12(1):8-21

Capelle HH, Weigel R, Schmelz M, Krauss JK. Neurotrophins in the cerebrospinal fluid of patient cohorts with neuropathic pain, nociceptive pain, or normal pressure hydrocephalus. Clin J Pain 2009;25(8):729-733

Ghaemi K, Krauss JK, Nakamura M. Hemiparkinsonism due to a pontomesencephalic cavernoma: improvement after resection. Case report. J Neurosurg Pediatr 2009;4(2):143-146

Happle C, Wetzke M, Hermann EJ, Krauss JK, Hartmann H, Lücke T. ‚Cases against KiSS': Ein diagnostischer Algorithmus des frühkindlichen Torticollis. Klin Padiatr 2009;221(7):430-435

Hermann EJ, Zimmermann M, Marquardt G. Ventriculoperitoneal shunt migration into the pulmonary artery. Acta Neurochir (Wien) 2009;151(6):647-652

Kapapa T, König K, Pfister U, Sasse M, Woischneck D, Heissler H, Rickels E. Head Trauma in Children Part 1: Admission, Diagnostics, and Findings. J Child Neurol 2010;25(2):146-156

Kapapa T, König K, Pfister U, Sasse M, Woischneck D, Heissler H, Rickels E. Head Trauma in Children, Part 2: Course and Discharge With Outcome. J Child Neurol 2009;DOI: 10.1177/0883073809332699

Kempf F, Brücke C, Salih F, Trottenberg T, Kupsch A, Schneider GH, Doyle Gaynor LM, Hoffmann KT, Vesper J, Wöhrle J, Altenmüller DM, Krauss JK, Mazzone P, Di Lazzaro V, Yelnik J, Kühn AA, Brown P. Gamma activity and reactivity in human thalamic local field potentials. Eur J Neurosci 2009;29(5):943-953

Krauss JK, Broggi B, Reulen HJ, Trojanowski T, Lazorthes Y. Training chart in movement disorders surgery added competence: as approved by the ESSFN and UEMS Section of Neurosurgery (March 2009). Acta Neurochir (Wien) 2009;151(11):1505-1509

Krauss JK, Hertel F, Timmermann L. Neues zu operativen Techniken: aktuelle Kontroversen und Wissenswertes für den Neurologen. Akt Neurol 2009;36(S01):S41-S46

Lang JM, Uhl E. Der versehentlich belassene Fremdkörper: ein unbeabsichtigtes Implantat. J Neurol Neurochir Psychiatr 2009;10(4):14-17

Montibeller GR, Stan AC, Krauss JK, Nakamura M. Calcifying pseudoneoplasm of the inferior colliculus: an unusual location for a rare tumor: case report. Neurosurgery 2009;65(5):E1005-6; discussion E1006

Nakamura M, Krauss JK. Image-guided resection of small lesions in the cavernous sinus and Meckel's cave. Eur J Surg Oncol 2010;36(2):208-213

Nakamura M, Stover 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 2009;35(6):666-672

Rosenberger W, Graubner G, Wrbitzky R, Bader M. Untersuchungen zur Freisetzung von Ethylenoxid aus gassterilisierten neurochirurgischen Implantaten. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 2009;44(3):124

Ruiz MH, 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 2009;30(8):2689-2700

Schrader C, Capelle H, Kinfe T, Krauss JK. Pallidal deep brain stimulation in belly dancer's dyskinesia. Mov Disord 2009;24(11):1698-1700

Schukfeh N, Tschan CA, Kuebler JF, Hermann EJ, Nustede R, Krauss JK, Ure B, Glüer S. Laparoscopically assisted ventriculoperitoneal shunt placement in infants with previous multiple abdominal operations. Eur J Pediatr Surg 2009;19(3):168-170

Schwabe K, Polikashvili N, Krauss JK. Deficient sensorimotor gating induced by selective breeding in rats is improved by entopeduncular nucleus lesions. Neurobiol Dis 2009;34(2):351-356

Setzer M, Vrionis FD, Hermann EJ, Seifert V, Marquardt G. Effect of apolipoprotein E genotype on the outcome after anterior cervical decompression and fusion in patients with cervical spondylotic myelopathy. J Neurosurg Spine 2009;11(6):659-666

Tschan CA, Tschan K, Krauss JK, Oertel J. First experimental results with a new waterjet dissector: Erbejet 2. Acta Neurochir (Wien) 2009;151(11):1473-1482

Voges J, Kiening K, Krauss JK, Nikkhah G, Vesper J, German Deep Brain Stimulation Association. Neurosurgical standards in deep brain stimulation: consensus recommendations of the German Deep Brain Stimulation Association. Nervenarzt 2009;80(6):666-672

Woehrle JC, Blahak C, Kekelia K, Capelle HH, Baezner H, Grips E, Weigel R, Krauss JK. Chronic deep brain stimulation for segmental dystonia. Stereotact Funct Neurosurg 2009;87(6):379-384

Woischneck D, Kapapa T, Heissler HE, Reissberg S, Skalej M, Firsching R. Respiratory function after lesions in medulla oblongata. Neurol Res 2009;31(10):1019-1022

Zhu Y, Wloch A, Wu Q, Peters C, Pagenstecher A, Bertalanffy H, Sure U. Involvement of PTEN promoter methylation in cerebral cavernous malformations. Stroke 2009;40(3):820-826

Buchbeiträge, Monografien

Capelle HH, Krauss JK. Functional stereotactic neurosurgery for movement disorders: deep brain stimulation. In: Lumenta C, Di Rocco C, Haase J, Mooij, JJA. [Hrsg.]: Neurosurgery. Berlin: Springer, 2009. S.567-576 (European manual of medicine)

Capelle HH, Krauss JK. Functional stereotactic procedures for treatment of secondary dystonia. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR. [Hrsg.]: Textbook of stereotactic and functional neurosurgery., 2009. S.1835-1856

Gildenberg PL, Krauss JK. History of stereotactic surgery. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR. [Hrsg.]: Textbook of stereotactic and functional neurosurgery., 2009. S.3-33

Gildenberg PL, Krauss JK. History of the stereotactic societies. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR. [Hrsg.]: Textbook of stereotactic and functional neurosurgery., 2009. S.35-44

Hohenhoff G, Krauss JK, Schwabe K, Haastert K, Nakamaura M, Hustedt M. Laser generated scaffolds for regenaration of the auditory and facial nerve. In: International Federation for Medical and Biological Engineering. [Hrsg.]: 4th European conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering 3. Berlin: Springer, 2009. S.2161-2164 (IFMBE proceedings; 22,3)

Krauss JK. History of stereotactic neurosurgery in Germany. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR. [Hrsg.]: Textbook of stereotactic and functional neurosurgery., 2009. S.53-58

Krauss JK. Riechert-Mundinger stereotactic apparatus. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR. [Hrsg.]: Textbook of stereotactic and functional neurosurgery., 2009. S.487-494

Krauss JK. The results of GPi stimulation for focal and segmental dystonia. In: Bain P Aziz T Liu X Nandi D. [Hrsg.]: Deep Brain Stimulation: Pocket Book. Oxford: Oxford University Press, 2009. S.127-137

Rosenberger W, Graubner G, Wrbitzky R, Bader M. Untersuchungen zur Freisetzung von Ethylenoxid aus gassterilisierten neurochirurgischen Implantaten. In: Kraus T, Grube M, Kohl R. [Hrsg.]: Dokumentationsband zur 49. Wissenschaftlichen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. Stuttgart:, 2009. S.168-174

Abstracts

2009 wurden 40 Abstracts publiziert.

Stipendien

Alhaj, Aseem: 6-jähriges Stipendium für die Facharztausbildung von Syrien

Alhallak, Mahmoud: 6-jähriges Stipendium für die Facharztausbildung von Syrien

Babayeva, Natavan: 6-jähriges Stipendium für die Facharztausbildung von Aserbayjan

ElKayekh, Hesham: 6-jähriges Stipendium für die Facharztausbildung von Lybien

Peyravi-Chashnasar: 6-jähriges Stipendium für die Facharztausbildung vom Iran

Nagamatsu, Kenichi: Fellowship stereotactic and functional Neurosurgery, DGNC

Younes, Walid: Fellowship Neurosurgery, Ägypten

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 Disorders Society. Vorsitzender der Kommission Technische Standards und Normen DGNC; Erweiterter Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie; Mitglied des Executive Committee der Movement Disorders Society, Task Force DBS Dystonia; Mitglied des Executive Committee EURO Dystonia; Co-Editor für das Zentralblatt für Neurochirurgie (Central European Neurosurgery); Im Editorial Board für Journal of Neural Transmission, European Neurological Journal, Stereotactic and Functional Neurosurgery Reviewer für Journal of Neurology, Movement Disorders, Neuromodulation, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry Ärztlicher Beirat für das Zentrum für Kognitionswissenschaften, Universität Bremen Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Nakamura, Makoto (PD Dr. med.): Reviewer für Brain Research, Acta Neurochirurgica, Clinical Neurology and Neurosurgery, Journal of Neuroscience Methods

Capelle, Hans-Holger (Dr. med.): Reviewer für Clinical Neurology and Neurosurgery, Neuromodulation, Movement Disorders

Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.): 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/neurologie.html

Forschungsprofil

1.) Erforschung von Pathogenese, Pathophysiologie und Therapie von Motoneuronerkrankungen, zentralen Bewegungsstörungen und anderen neurodegenerativen Erkrankungen. Im Vordergrund steht die 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 cerebrovaskulären und metabolischen Störungen des Gehirns, insbesondere zur hepatischen Enzephalopathie in enger Kooperation mit den zugehörigen internistischen Abteilungen. Klinische Forschung zum Thema Schlaganfall mit Vernetzung in nationalen und internationalen Therapiestudien.

Forschungsprojekte

Chronischer humaner Botulismus in landwirtschaftlichen Betrieben mit chronischem Rinderbotulismus

Botulismus beschreibt die Intoxikation eines Organismus mit Botulinum Toxin (BT). Beim Menschen kann diese Intoxikation exogen, etwa durch Nahrungsmittel, Aerosole und Stäube, oder endogen durch eine in situ-Produktion von BT, wie beim Wundbotulismus oder Kinderbotulismus, erfolgen. Üblicherweise ist der Botulismus eine perakute lebensbedrohliche Erkrankung. Attenuierte Verläufe sind jedoch vereinzelt beschrieben. Nicht beschrieben ist bislang ein chronischer Botulismus beim Erwachsenen.

In landwirtschaftlichen Betrieben wird seit einigen Jahren ein chronischer Botulismus bei Rindern beschrieben. Dabei kommt es zu generalisierten Lähmungen mit Gangstörungen, Aufliegen, sekundären Gelenkveränderungen und zu Einbruch der Milchleistung, Gewichtsabnahme und Tod. BT kann in Kotproben nachgewiesen werden. Insbesondere scheinen die BT Typen C und D aufzutreten. Der Mechanismus der BT-Aufnahme ist bislang nicht geklärt. Prinzipiell kann es sich um eine exogene Intoxikation durch verunreinigte Futtermittel und durch Stäube handeln. Auch eine endogene Intoxikation durch eine Besiedelung des Magen-Darm-Trakts der betroffenen Rinder mit Clostridium botulinum scheint möglich zu sein. Um diese Situation zu klären, haben sich bereits vor einigen Jahren eine Reihe von veterinärmedizinischen und grundlagenorientierten Arbeitsgruppen zusammengefunden. Nachdem in den vom Rinderbotulismus betroffenen landwirtschaftlichen Betrieben immer wieder auch Klagen über Gesundheitsbeeinträchtigungen von Mitarbeitern aufgekommen waren, wurde eine humanmedizinische Abklärung der Beschwerden angestrebt und die Klinik für Neurologie der Medizinischen Hochschule Hannover zu einer Mitarbeit in diesem Forschungsverbund gewonnen, da hier über die therapeutische Beschäftigung mit BT eine besondere Expertise über Wirkungen von BT auf den

menschlichen Körper gegeben war. Nachdem sich so der Forschungsverbund konsolidiert hatte wurde eine Förderung durch das Bundesministerium für Forschung und Bildung (BMBF) angestrebt. Unter der Bezeichnung Botulinom wurde schließlich im Jahr 2009 eine entsprechende Projektförderung durch das BMBF gewährt.

Die Aufgabe des in der Klinik für Neurologie angesiedelten Teilbereichs ‚Chronischer adult-humaner Botulismus' besteht zunächst darin, in landwirtschaftlichen Betrieben mit chronischem Rinderbotulismus zu untersuchen, ob sich bei den in diesen Betrieben beschäftigten Mitarbeiten Zeichen eines Botulismus finden lassen. Dazu werden zunächst diese Mitarbeiter an Hand standardisierter Fragebogen anamnestisch und klinisch untersucht. Finden sich dabei Anhaltspunkte, die auf einen chronischen Botulismus hinweisen, werden weitere Untersuchungen eingeleitet. Dabei geht im Prinzip um Untersuchungen, die die vielfältigen Funktionsstörungen, die durch BT hervorgerufen werden können, zu untersuchen. Neben Paresen der quergestreiften Muskulatur kann BT auch zahlreiche autonome Funktionen, wie die Pupillomotorik, die Funktion exokriner Drüsen und quergestreifter Muskeln beeinträchtigen. Eine besondere Bedeutung kommt dabei einer differenzierten neurophysiologischen Diagnostik zu: Serielle Stimulationen der neuromuskulären Synapse, elektromyographische Untersuchungen und besonders Einzelfaser-elektromyographische Untersuchungen können sehr sensibel BT-verursachte Funktionsstörungen nachweisen. Weitere Untersuchungen dienen dem Ausschluss differentialdiagnostisch relevanter Erkrankungen. Durch die Anschaffung eines tragbaren Einzelfaser-elektromyographiefähigen Elektromyographiegeräts können jetzt auch die besonders sensiblen neurophysiologischen Untersuchungen vor Ort durchgeführt werden. Dadurch können auch klinisch unverdächtige Personen auf diskreteste BT-Wirkungen untersucht werden.

Nachdem Mitte September 2009 die BMBF-Förderung unseres Teilprojekts freigegeben worden war, konnten bislang zwei landwirtschaftliche Betriebe mit chronischem Rinderbotulismus untersucht werden. In beiden Betrieben fanden sich Patienten mit klinisch eindeutigem chronischem Botulismus. Dabei fielen insbesondere autonome Funktionsstörungen, aber auch klassische symmetrische distale Paresen auf. Entsprechende neurophysiologische Untersuchungen waren pathologisch. In einer erweiterten Diagnostik konnten Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden. Vereinzelt konnte in Stuhlproben BT der Typen C und D nachgewiesen werden. Ein Nachweis von Clostridien im Stuhl und ein Nachweis clostridialer Desoxyribonukleinsäure in der Polymerase Chain Reaction waren negativ. Bei den Patienten handelte es sich regelmäßig um Patienten mit sehr nahem Tierkontakt. Mitarbeiter mit nur geringem Tierkontakt waren klinisch nicht betroffen.

Damit ist im Prinzip das Vorliegen eines neuen Krankheitsbildes, d.h. des chronischen adult-humanen Botulismus sehr wahrscheinlich. Weitere Untersuchungen müssen nun die jetzt gelegte Datenbasis erweitern. Schlußendlich wird die epidemiologische Relevanz dieses neuen Krankheitsbildes zu untersuchen sein. Dafür wird eine Fortsetzung der Förderung angestrebt.

Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Böhnel, Helge (Prof. Dr. Dr.), Georg-August-Universität, Göttingen Aktories, Klaus (Prof. Dr.), Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg/B., Bigalke, Hans, Medizinische Hochschule Hannover, Frey, Joachim (Prof. Dr.), Universität Bern, Gessler, Frank (PD Dr.), Georg-August-Universität, Göttingen, Krüger, Monika (Prof. Dr.), Universität Leipzig, Seyboldt, Christian, Friedrich-Löffler-Institut, Jena, Pühler, Alfred, Centrum für Biotechnologie, Bielefeld; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung

Weitere Forschungsprojekte

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 Kultur

Identification of molecular factors during early remyelination of the CNS

Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Einfluß einer Interferon-♌ Therapie auf Oligodendrozytenvorläuferzellen: Förderung der Regeneration?

Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Effects of fumarate on glial cells and demyelination

Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Effects of cladribine on microglia

Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Optical coherence tomography (OCT) bei Multipler Sklerose

Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Entzündungsparameter bei akutem ischämischem Hirninfarkt

Projektleitung: Weissenborn, Karin (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Lichtinghagen, R. (Prof. Dr. med.), Klinische Chemie; Förderung: Industrie

Cognitive Function and Employment after Liver Transplantation

Projektleitung: Weissenborn, Karin (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Becker, T., (Prof. Dr. med.), Barg-Hock, H. (Dr.), Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Strassburg, C., (Prof. Dr. med.), Klinik für 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), der Klinik für Nuklearmedizin (Prof. Dr. med. G. Berding, Prof. Dr. G.-J. Meyer) und dem 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, der Arbeitsgruppe von Prof. M. Otto, Neurologische Universitätsklinik Ulm, der Arbeitsgruppe von Prof. Ruth Itzhaki, Molecular Neurobiology Laboratory, University of Manchester und der Arbeitsgruppe von Dr. Marsha Morgan, Medical Unit, Royal Free Hospital, University of London

Oxidativer Stress und Entzündung als Pathomechanismen der Amyotrophen Lateralsklerose: Rolle des Nrf2-ARE-Signalwegs

Projektleitung: Petri, Susanne, (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Neuronale Differenzierung von hämatopoetischen Stammzellen aus Nabelschnurblut und Evaluation des therapeutischen Potentials im ALS-Tiermodell

Projektleitung: Petri, Susanne, (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hass, R., (Prof. Dr. med.), Gynäkologie, MHH; Förderung: DGM

Bedeutung von Störungen der transkriptionellen Regulation in der Pathogenese der ALS

Projektleitung: Petri, Susanne, (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Krampfl, Klaus, (PD Dr. med.); Förderung: DGM

Music perception of cochlear implant users

Projektleitung: Wittfoth, Matthias, (Dr. Dipl.-Psych.); Kooperationspartner: Lenarz, Thomas, (Prof. Prof. h.c. Dr.), HNO-Klinik, MHH; Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Cochlear implant users and language-related semantic irregularities

Projektleitung: Wittfoth, Matthias, (Dr. Dipl.-Psych.); Kooperationspartner: Lenarz, Thomas, (Prof. Prof. h.c. Dr.), HNO-Klinik, MHH; Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Verbundprojekt: Die Zoonose Botulismus: Botulinum Toxin-Effekte auf den menschlichen Organismus

Projektleitung: Dressler, Dirk, (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Böhnel, H., (Prof. Dr. Dr.), Georg-August Univ. Göttingen; Förderung: Bundesministerium f. Bildung u. Forschung - DLR

Originalpublikationen

Ahrens J, Demir R, Leuwer M, de la Roche J, Krampfl K, Foadi N, Karst M, Haeseler G. The nonpsychotropic cannabinoid cannabidiol modulates and directly activates alpha-1 and alpha-1-Beta glycine receptor function. Pharmacology 2009;83(4):217-222

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 2009;83(2):95-98

Al-Masri AN, Heidenreich F, Walter GF. Interferon-induced Mx proteins in brain tissue of multiple sclerosis patients. Eur J Neurol 2009;16(6):721-726

Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, Vidailhet M, Payan C, Leigh PN, NNIPPS Study Group. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study. Brain 2009;132(Pt 1):156-171

Bolat S, Berding G, Dengler R, Stangel M, Trebst C. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is useful in the diagnosis of neurosarcoidosis. J Neurol Sci 2009;287(1-2):257-259

Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, Fisher M, Ford I, Fox K, Hennerici MG, Mattle HP, Rothwell PM, PERFORM Study Investigators. Rationale and design of a randomized, double-blind, parallel-group study of terutroban 30 mg/day versus aspirin 100 mg/day in stroke patients: the prevention of cerebrovascular and cardiovascular events of ischemic origin with terutroban in patients with a history of ischemic stroke or transient ischemic attack (PERFORM) study. Cerebrovasc Dis 2009;27(5):509-518

Buchholz V, Leuwer M, Ahrens J, Foadi N, Krampfl K, Haeseler G. Topical antiseptics for the treatment of sore throat block voltage-gated neuronal sodium channels in a local anaesthetic-like manner. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2009;380(2):161-168

Camara E, Kramer UM, Cunillera T, Marco-Pallares J, Cucurell D, Nager W, Mestres-Misse A, Bauer P, Schule R, Schols L, Tempelmann C, Rodriguez-Fornells A, Munte TF. The Effects of COMT (Val108/158Met) and DRD4 (SNP -521) Dopamine Genotypes on Brain Activations Related to Valence and Magnitude of Rewards. Cereb Cortex 2009;DOI: 10.1093/cercor/bhp263

Demir R, Leuwer M, de la Roche J, Krampfl K, Foadi N, Karst M, Dengler R, Haeseler G, Ahrens J. Modulation of Glycine Receptor Function by the Synthetic Cannabinoid HU210. Pharmacology 2009;83(5):270-274

Dengler R. Dynamic muscle ultrasound conquers another domain of needle EMG, the detection of fibrillations. Clin Neurophysiol 2009;120(5):843-844

Dressler D, Pils P. A qualitative study on cross-cultural communication in post-accident in-patient rehabilitation of migrant and ethnic minority patients in Austria. Disabil Rehabil 2009;31(14):1181-1190

Dressler D, Saberi FA. Botulinum Toxin: vom Medikament zum Toxin ... Fortschr Neurol Psychiatr 2009;77(Suppl 1): S49-54

Dressler D. Routine use of Xeomin in patients previously treated with Botox: long term results. Eur J Neurol 2009;16(Suppl 2):2-5

Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H, Schneider D, Weimar C, Wartenberg K, Schellinger PD, Bohn M, Becker H, Wegrzyn M, Jahnig P, Herrmann M, Knauth M, Bahr M, Heide W, Wagner A, Schwab S, Reichmann H, Schwendemann G, Dengler R, Kastrup A, Bartels C, for the EPO Stroke Trial Group. Recombinant Human Erythropoietin in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. Stroke 2009;40(12):e647-e656

Evangelidou E, Dengler R. Akute Hirnstammsyndrome. Nervenarzt 2009;80(8):975-984; quiz 985-986

Gudi V, Moharregh-Khiabani D, Skripuletz T, Koutsoudaki PN, Kotsiari A, Skuljec J, Trebst C, Stangel M. Regional differences between grey and white matter in cuprizone induced demyelination. Brain Res 2009;1283:127-138

Hilker R, Benecke R, Deuschl G, Fogel W, Kupsch A, Schrader C, Sixel-Döring F, Timmermann L, Volkmann J, Lange M. Tiefe Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinson-Syndrom. Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation. Nervenarzt 2009;80(6):646-655

Isak B, Uluc K, Tanridag T, Ozsahin S, Dengler R, Us O, Petri S. Madras motor neuron disease in Turkey. Amyotroph Lateral Scler 2009;10(5-6):347-349

Jin L, Kollewe K, Krampfl K, Dengler R, Mohammadi B. Treatment of phantom limb pain with botulinum toxin type A. Pain Med 2009;10(2):300-303

Jin LJ, Schlesinger F, Song YP, Dengler R, Krampfl K. The Interaction of the Neuroprotective Compounds Riluzole and Phenobarbital with AMPA-Type Glutamate Receptors: A Patch-Clamp Study. Pharmacology 2009;85(1):54-62

Kollewe K, Münte TF, Samii A, Dengler R, Petri S, Mohammadi B. Funktionelle Bildgebung bei der Amyotrophen Lateralsklerose: Analyse der Ruheaktivität. Klin Neurophysiol 2009;40(4):263-269

Kollewe K, Petri S. Amyotrophe Lateralsklerose. Klinische Neurophysiologie 2009;40(1):3-13

Kollewe K, Petri S. Die Luftnot bekämpfen. Neurologe und Psychiater 2009;39-45

Lindner M, Fokuhl J, Linsmeier F, Trebst C, Stangel M. Chronic toxic demyelination in the central nervous system leads to axonal damage despite remyelination. Neurosci Lett 2009;453(2):120-125

Lukban MB, Rosales RL, Dressler D. Effectiveness of botulinum toxin A for upper and lower limb spasticity in children with cerebral palsy: a summary of evidence. J Neural Transm 2009;116(3):319-331

Luxembourg B, Schmitt J, Humpich M, Glowatzki M, Dressler D, Seifried E, Lindhoff-Last E. Cardiovascular risk factors in idiopathic compared to risk-associated venous thromboembolism: A focus on fibrinogen, factor VIII, and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP). Thromb Haemost 2009;102(4):668-675

Marco-Pallares J, Cucurell D, Cunillera T, Krämer UM, Camara E, Nager W, Bauer P, Schüle R, Schöls L, Münte TF, Rodriguez-Fornells A. Genetic variability in the dopamine system (dopamine receptor D4, catechol-O-methyltransferase) modulates neurophysiological responses to gains and losses. Biol Psychiatry 2009;66(2):154-161

Mohammadi B, Balouch SA, Dengler R, Kollewe K. Long-term treatment of spasticity with botulinum toxin type A: an analysis of 1221 treatments in 137 patients. Neurol Res 2009;DOI: 10.1179/016164109X12478302362734

Mohammadi B, Buhr N, Bigalke H, Krampfl K, Dengler R, Kollewe K. A long-term follow-up of botulinum toxin A in cervical dystonia. Neurol Res 2009;31(5):463-466

Mohammadi B, Kollewe K, Samii A, Krampfl K, Dengler R, Münte TF. Decreased brain activation to tongue movements in amyotrophic lateral sclerosis with bulbar involvement but not Kennedy syndrome. J Neurol 2009;DOI: 10.1007/s00415-009-5112-8

Mohammadi B, Kollewe K, Samii A, Krampfl K, Dengler R, Münte TF. Changes of resting state brain networks in amyotrophic lateral sclerosis. Exp Neurol 2009;217(1):147-153

Mohammadi B, Kollewe K, Wegener M, Bigalke H, Dengler R. Experience with long-term treatment with albumin-supplemented botulinum toxin type A. J Neural Transm 2009;116(4):437-441

Moharregh-Khiabani D, Linker RA, Gold R, Stangel M. Fumaric Acid and its esters: an emerging treatment for multiple sclerosis. Curr Neuropharmacol 2009;7(1):60-64

Muller K, Mix E, Adib Saberi F, Dressler D, Benecke R. Prevalence of neutralising antibodies in patients treated with botulinum toxin type A for spasticity. J Neural Transm 2009;116(5):579-585

Müller-Vahl KR, Kaufmann J, Grosskreutz J, Dengler R, Emrich HM, Peschel T. Prefrontal and anterior cingulate cortex abnormalities in Tourette Syndrome: evidence from voxel-based morphometry and magnetization transfer imaging. BMC Neurosci 2009;10:47

Neymotin A, Petri S, Calingasan NY, Wille E, Schafer P, Stewart C, Hensley K, Beal MF, Kiaei M. Lenalidomide (Revlimid (R)) administration at symptom onset is neuroprotective in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Exp Neurol 2009;220(1):191-197

Petri S, Tolle T, Straube A, Pfaffenrath V, Stefenelli U, Ceballos-Baumann A, Dysport Migraine Study Group. Botulinum toxin as preventive treatment for migraine: a randomized double-blind study. Eur Neurol 2009;62(4):204-211

Podrygajlo G, Song Y, Schlesinger F, Krampfl K, Bicker G. Synaptic currents and transmitter responses in human NT2 neurons differentiated in aggregate culture. Neurosci Lett 2010;468(3):207-210

Pul R, Kopadze T, Skripuletz T, Voss EV, Kieseier BC, Stangel M. Polyclonal immunoglobulins (IVIg) induce expression of MMP-9 in microglia. J Neuroimmunol 2009;217(1-2):46-50

Ragancokova D, Jahn K, Kotsiari A, Schlesinger F, Haastert K, Stangel M, Petri S, Krampfl K. Analysis of Neuroprotective Effects of Valproic Acid on Primary Motor Neurons in Monoculture or Co-cultures with Astrocytes or Schwann Cells. Cell Mol Neurobiol 2009;29(6-7):1037-1043

Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li YY, Mapelli D, Ravdin LD, Romero-Gomez M, Stracciari A, Weissenborn K, International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN). Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. Liver Int 2009;29(5):629-635

Sarafov S, Doitchinova M, Karagiozova Z, Slancheva B, Dengler R, Petri S, Kollewe K. Two consecutive pregnancies in early and late stage of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler 2009;DOI: 10.1080/17482960802578365

Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, Rueckert CM, Weimar C, Mattle HP, Engelter ST, Tanne D, Muir KW, Molina CA, Thijs V, Audebert H, Pfefferkorn T, Szabo K, Lindsberg PJ, de Freitas G, Kappelle LJ, Algra A, BASICS study group. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. Lancet Neurol 2009;8(8):724-730

Schrader C, Benecke R, Deuschl G, Hilker R, Kupsch A, Lange M, Sixel-Döring F, Timmermann L, Volkmann J, Fogel W. Tiefe Hirnstimulation bei Dystonie. Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation. Nervenarzt 2009;80(6):656-661

Schrader C, Capelle H, Kinfe T, Krauss JK. Pallidal deep brain stimulation in belly dancer's dyskinesia. Mov Disord 2009;24(11):1698-1700

Schröder C, Dengler R, Nikolova ZT. Changes of emotional prosody in Parkinson's disease. J Neurol Sci 2010;289(1-2):32-35

Schulz A, Vestweber AM, Dressler D. Antientzündliche Wirkung einer Hyaluronsäure-Chondroitinsulfat-Präparation im In-vitro-Blasenmodell. Aktuelle Urol 2009;40(2):109-112

Sixel-Döring F, Benecke R, Fogel W, Hilker R, Kupsch A, Lange M, Schrader C, Timmermann L, Volkmann J, Deuschl G. Tiefe Hirnstimulation bei essenziellem Tremor. Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation. Nervenarzt 2009;80(6):662-665

Skripuletz T, Bussmann JH, Gudi V, Koutsoudaki PN, Pul R, Moharregh-Khiabani D, Lindner M, Stangel M. Cerebellar Cortical Demyelination in the Murine Cuprizone Model. Brain Pathol 2009;DOI: 10.1111/j.1750-3639.2009.00271.x

Skripuletz T, Pul R, Herrmann J, Bueltmann E, Wurster U, Stangel M, Trebst C. Meningeal carcinomatosis from penile squamous cell carcinoma. J Neurooncol 2009;DOI: 10.1007/s11060-009-0087-y

Stangel M. Multiple sclerosis: Hematopoietic stem cell transplantation: hope and hype. Nat Rev Neurol 2009;5(6):300-302

Stich O, Janowitz D, Rauer S. Spontaneous intracerebral hemorrhage in a patient with multiple sclerosis and tumefactive demyelinating lesion. Mult Scler 2009;15(4):517-519

Timmermann L, Deuschl G, Fogel W, Hilker R, Kupsch A, Lange M, Schrader C, Sixel-Döring F, Volkmann J, Benecke R, Deep Brain Stimulation Association. Tiefe Hirnstimulation bei Multiple-Sklerose-Tremor: Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation. Nervenarzt 2009;80(6):673-677

Trebst C, Reising A, Kielstein JT, Hafer C, Stangel M. Plasma Exchange Therapy in Steroid-Unresponsive Relapses in Patients with Multiple Sclerosis. Blood Purif 2009;28(2):108-115

Voss E, Stangel M. Verzögerte Diagnosestellung und Therapieeinleitung aufgrund atypischer Erstmanifestation einer Multiplen Sklerose. Akt Neurol 2009;36(S03):245-247

Weimar C, Benemann J, Huber R, Mieck T, Kaendler S, Grieshammer S, Katsarava Z, Diener HC, German Stroke Study Collaboration. Long-term mortality and risk of stroke after transient ischemic attack: a hospital-based cohort study. J Neurol 2009;256(4):639-644

Weimar C, Holle DN, Benemann J, Schmid E, Schminke U, Haberl RL, Diener HC, Goertler M, German Stroke Study Collaboration. Current management and risk of recurrent stroke in cerebrovascular patients with right-to-left cardiac shunt. Cerebrovasc Dis 2009;28(4):349-356

Weissenborn K, Tryc AB, Heeren M, Worthmann H, Pflugrad H, Berding G, Bokemeyer M, Tillmann HL, Goldbecker A. Hepatitis C virus infection and the brain. Metab Brain Dis 2009;24(1):197-210

Werry C, Gotz F, Wurster U, Stangel M, Giess R, Heidenreich F, Windhagen A. Paraneoplastic autoimmune encephalitis associated with CV2/CRMP-5 IgG antineuronal antibodies in a patient with thymoma. J Neurol 2009;256(1):129-131

Wilms H, Schwark T, Brandenburg LO, Sievers J, Dengler R, Deuschl G, Lucius R. Regulation of activin A synthesis in microglial cells: Pathophysiological implications for bacterial meningitis. J Neurosci Res 2010;88(1):16-23

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

Wittfoth M, Schröder C, Schardt DM, Dengler R, Heinze HJ, Kotz SA. On Emotional Conflict: Interference Resolution of Happy and Angry Prosody Reveals Valence-Specific Effects. Cereb Cortex 2010;20(2):383-392

Zeuner KE, Peller M, Knutzen A, Groppa S, Holler I, Kopper F, Raethjen J, Dressler D, Hallett M, Deuschl G, Siebner HR. Slow pre-movement cortical potentials do not reflect individual response to therapy in writer's cramp. Clin Neurophysiol 2009;120(6):1213-1219

Ziegler E, Bodusch M, Song Y, Jahn K, Wolfes H, Steinlechner S, Dengler R, Bufler J, Krampfl K. Interaction of androsterone and progesterone with inhibitory ligand-gated ion channels: a patch clamp study. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2009;380(4):277-291

Übersichtsarbeiten

Stangel M, Hartung HP, Gold R, Kieseier BC. Bedeutung intravenöser Immunglobuline zur Behandlung immunvermittelter Polyneuropathien. Nervenarzt 2009;80(6):678-687

Buchbeiträge, Monografien

Bigalke H, Dressler D, Frevert J. Immunological properties of botulinum toxins. In: Truong D, Dressler D, Hallett M. [Hrsg.]: Manual of botulinum toxin therapy. Cambridge u.a.: Cambridge Univ. Press, 2009. S.23-28 (Cambridge medicine)

Dressler D, Bigalke H. Pharmacology of botulinum toxin drugs. In: Truong D, Dressler D, Hallett M. [Hrsg.]: Manual of botulinum toxin therapy. Cambridge u.a.: Cambridge Univ. Press, 2009. S.13-22 (Cambridge medicine)

Dressler D, Truong D, Hallett M. Developing the Next Generation Botulinum Toxin Drug. In: Truong D, Dressler D, Hallett M. [Hrsg.]: Manual of botulinum toxin therapy. Cambridge u.a.: Cambridge Univ. Press, 2009. S.205-208 (Cambridge medicine)

Truong D, Dressler D, Hallett M. Botulinum Toxin: History of Clinical Development. In: Truong D, Dressler D, Hallett M. [Hrsg.]: Manual of botulinum toxin therapy. Cambridge u.a.: Cambridge Univ. Press, 2009. S.9-12 (Cambridge medicine)

Herausgeberschaften

Truong D, Dressler D, Hallett M. [Hrsg.]: Manual of botulinum toxin therapy. Cambridge u.a.: Cambridge Univ. Press, 2009. xvi, 218 S.: Ill., graph. Darst. (Cambridge medicine)

Abstracts

2009 wurden 26 Abstracts publiziert.

Promotionen

Fokuhl, Jantje (Dr. med.): Monozyten während der toxischen De- und Remyelinisierung

Linsmeier, Franziska (Dr. med.): Untersuchungen zu axonaler Schädigung nach toxischer Demyelinisierung

Schütze, Martin (Dr. med.): Wahrnehmung emotionaler Prosodie bei M. Parkinson

Wenzel, Claudia (Dr. med.): Die Bedeutung oligoklonaler Banden im Liquor bei Patienten mit Gilles de la Tourette-Syndrom

Süß, Thorsten (Dr. med.): Zusammenhänge zwischen kognitiven Defiziten und rezidivierenden Hyperinsulinämien mit konsekutiven, moderaten Hypoglykämien bei Typ-1-Diabetikern mit intensivierter Insulintherapie: eine Untersuchung mit neuropsychologischen, laborchemischen und magnetresonanzspektroskopischen Methoden

Jäckel, Martin (Dr. med.): Mechanismen der AMPA-Rezeptoraktivierung und Calciumhomöostase in spinalen Motoneuronen der Ratte: zur Pathophysiologie der Amyotrophen Lateralsklerose

Warnecke, Ines (Dr. med.): Das Aachener Lebensqualitätsinventar (ALQI): ein reliables, valides und sensitives Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit Multipler Sklerose?

Diplome

Koutsoudaki, Paraskevi (PhD): Molecular basis of the axon-oligodendrocyte interaction during remyelination

Stipendien

Li, Na (Dr.): PhD-training im Forschungsprojekt Schlaganfall. Tiantan-Hospital Peking, China

Sun, Hui: Mechanisms of Cell- and Tissue Damage in Neurological Diseases. Center of Systems Neurosciences Hannover Volksrepublik China

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 Commitee 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 (Acta Neuropathologica, Acta Neurol Scand, BMC Neurology, Brain Res, CNS Drugs, Cytokine, Eur J Med Res, FASEB J, Hum Immunol, Neuroscience, PloS one) und Gesellschaften (Wellcome Trust, Paracelsus Universität Salzburg) Editorial board: Multiple Sclerosis International

Dressler, Dirk (Prof. Dr. med.): Memberships: 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 (ENOTPD), 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 Movimento (CETRAM), Santiago, Chile

Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

Direktor: Prof. Dr. Stefan Bleich
Tel.: 0511 / 532-6571 • E-Mail: bleich.stefan@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/psychiatrie.html

Forschungsprofil

Die Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie zeichnet sich durch ein breites Spektrum der wissenschaftlichen Arbeit aus. Hierzu zählen insbesondere die Forschungsschwerpunkte Neurobiologie, molekulare Neurowissenschaften, Versorgungsforschung, Suchtforschung und Sexualmedizin. Es wird dabei ein integratives Konzept klinischer Forschung 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") bei Alkoholabhängigkeit und der spezifischen Psychopathologie bei Essstörungen (Schwerpunktforschung im Bereich der Epigenetik). Ferner sind Untersuchungen unter Anwendung bildgebender Verfahren bei Psychosen und anderen Krankheitsbildern sowie Projekte im Bereich stoff-ungebundener Abhängigkeiten (insb. Medien- und Glückspielabhängigkeit) zu nennen. Im Bereich der Psychosen werden neu systemische Benhandlungsansätze entwickelt. Zahlreiche Forschungsarbeiten mit nationaler und internationaler Drittmittelförderung wurden in den vergangenen Jahren durch Forschungspreise ausgezeichnet. Besondere wissenschaftliche Schwerpunkte der Klinik liegen in folgenden Bereichen:

- Abhängigkeitserkrankungen von Alkohol, Medikamenten und Drogen
- Angststörungen
- Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)
- Bipolare Erkrankungen
- Burn-Out-Syndrome
- Depressionen
- Essstörungen
- Genetik
- Interkulturelle Psychiatrie
- Medienabhängigkeit (insb. Computerspielsucht)
- Neuroepigenetik
- Neuropeptide
- Psychotherapieforschung
- Psychotische Erkrankungen
- Sexualmedizin
- Tourette-Syndrom und andere Tic-Störungen
- Versorgungsforschung

Forschungsprojekte

Gründung des Zentrums für Suchtmedizinische Forschung CARe, Center for Addiction Research

Das „Center for Addiction Research" (CARe) hat sich im März 2009 als Zusammenschluss verschiedener wissenschaftlicher Arbeitsgruppen der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie gegründet. Hauptanliegen von CARe ist es, den Austausch von Forschungsaktivitäten im Suchtbereich innerhalb der Klinik sowie Kooperationen auch

außerhalb der Medizinischen Hochschule Hannover zu fördern. Insbesondere sollen suchtmedizinische Forschungsprojekte koordiniert und eine zielgerichtete Begleitforschung der klinischen Angebote etabliert werden. Geleitet wird CARe von Herrn PD Dr. med. Thomas Hillemacher und Herrn PD Dr. med. Bert te Wildt.

CARe.

Center for Addiction Research

Im Rahmen von CARe laufen Forschungsvorhaben zahlreicher klinikinterner Arbeitsgruppen zusammen, zu denen insbesondere die beiden spezifischen Suchtforschungsgruppen zur „Alkohol-, Nikotin- und Medikamentenabhängigkeit" (Leitung: PD Dr. T. Hillemacher) und zur „Medien- und Glücksspielabhängigkeit" (PD Dr. B. te Wildt) gehören. Darüber hinaus beteiligen sich fünf weitere Forschungsgruppen, die sich auch mit suchtmedizinischen Fragestellungen beschäftigen aktiv an CARe: die Arbeitsgruppe „Synästhesie und drogenassoziierte Persönlichkeitsstörungen" (Dr. M. Zedler), die Arbeitsgruppe „Veränderte Bewusstseinszustände und Neuropharmakologie psychoaktiver Substanzen" (PD Dr. T. Passie), die Arbeitsgruppe „Metabolisches Syndrom, Arzneimittelsicherheit und Psychotherapieevaluation" (PD Dr. K. Kahl), der Arbeitsbereich „Klinische Psychologie" (Prof. Dr. U. Hartmann) sowie die Arbeitsgruppe „Sucht und Migration" (Prof. Dr. M. Ziegenbein und PD Dr. I. Calliess). Darüber hinaus ist der Austausch mit Arbeitsgruppen anderer medizinischer Fachdisziplinen innerhalb und außerhalb der MHH ein erwünschtes Ziel von CARe. Auf diese Weise soll die Vernetzung mit nationalen und internationalen Partnern durch ein gemeinsames Auftreten gebündelt und verbessert werden. Entsprechend der beiden Kernarbeitsgruppen von CARe unterteilt sich die Arbeit inhaltlich auf stoffgebundene und nicht-stoffgebundene Abhängigkeitserkrankungen.

Im Bereich der stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen liegt ein Hauptaugenmerk von CARe auf der Vernetzung von klinischer, epidemiologischer und biologischer Forschung. Zu den wesentlichen Projekten zählt eine von einer europäischen Stiftung für Alkoholforschung (ERAB) geförderte Untersuchung von Einflussfaktoren und Motivationen bei jugendlichen Rauschtrinkern unter Berücksichtigung des Migrationshintergrundes der Betroffenen. Andere Forschungsprojekte beschäftigen sich mit Untersuchungen zu biologischen Mechanismen und ihrer Bedeutung für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Alkoholabhängigkeit. Ein besonderer Fokus der Forschung liegt dabei auf dem Zusammenspiel zwischen Umweltfaktoren und genetischen Faktoren im Sinne von Gen-Umwelt-Interaktionen, insbesondere durch Veränderungen der epigenetischen Regulation. Ein weiterer Schwerpunkt im Bereich der biologischen Alkoholforschung liegt auf den Zusammenhängen zwischen endokrinen Veränderungen der Appetit- und Volumenregulation und dem Auftreten von Craving (Suchtdrucks) bei Patienten mit Alkoholabhängigkeiten. So konnte durch die Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Thomas Hillemacher gezeigt werden, dass verschiedene Appetit- und Volumen-regulierende Neuropeptide wie insbesondere Vasopressin, atriales natriuretisches Peptid sowie Leptin und andere Adipozytokine bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit verändert sind und eine Rolle in der Neurobiologie des Alkohol-Craving spielen. Diese Forschungsschwerpunkte können helfen, die neurobiologischen Mechanismen der Alkoholabhängigkeit besser verstehen zu lernen und langfristig neue therapeutische Möglichkeiten zu entwickeln.

Im Bereich der nicht-stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen liegt der Schwerpunkt auf der Erforschung von Medien- und Glücksspielabhängigkeit, wobei in Zukunft weitere Verhaltensabhängigkeiten untersucht werden sollen. Auf Initiative von Dr. med. F. Wedegärtner und Soz. Päd. W. Schurtzmann wird die Behandlung und Beforschung der pathologischen Glücksspieler in der Poliklinik auf dem Campus vom Modellprojekt des Bundesministeriums für

Gesundheit „Frühe Intervention bei pathologischem Glücksspielern" gefördert. In den Untersuchungen von Internet- und Computerspielabhängigen von PD Dr. te Wildt hat sich gezeigt, dass Medienabhängigkeit durchaus in Analogie zu den stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen im Sinne einer Sucht zu verstehen und zu behandeln ist. Seit die Betroffenen nun auch stationär in der Abteilung behandelt werden und in 2010 auch eine entsprechende tagesklinische Einrichtung eröffnet wird, werden psychotherapeutische Behandlungskonzepte erarbeitet, die nun auch im Rahmen einer Psychotherapiestudie beforscht werden sollen. Im Hinblick auf inhaltliche Fragestellungen konnte im Rahmen von Studien, die von der Volkswagen-Stiftung, der Draeger-Stiftung sowie der TUI-Stiftung finanziert und federführend von Dipl. Psych. Dr. rer. nat. G. Szycik durchgeführt werden, im funktionellen Kernspintomographen erste Besonderheiten in der Verarbeitung emotionaler Reize bei exzessiven Spielern von gewalthaltigen Computerspielen eruiert werden. Für über die MHH hinausgehende Kooperationen ist die Arbeitsgruppe „Medien- und Glücksspielabhängigkeit" im Fachverband „Glücksspielsucht" und im Vorstand des Fachverbands Medienabhängigkeit vertreten.

Für das kommende Jahr ist ein großangelegtes CARe-Symposium in der MHH geplant, in dem die neuesten Ergebnisse der unterschiedlichen Suchtforschungsbereiche von renommierten Wissenschaftlern zusammengetragen werden sollen. Für die Zukunft ist für diesen Bereich eine weitere Vernetzung zwischen den klinischen Projekten und der biologisch-orientierten Forschung geplant. Hier liegt es nahe, verschiedene stoffgebundene und stoffungebundene Abhängigkeitserkrankungen im Hinblick auf gemeinsame psychologische und biologische Faktoren hin zu untersuchen. Von Bedeutung ist dabei, dass es bei stoffgebundenen und stoffungebundenen Abhängigkeitserkrankungen meist ähnliche komorbide psychische Störungen gibt. Auch neurobiologisch zeigt sich eine gemeinsame neurobiologische Endstrecke des Belohnungssystems bzw. der Abhängigkeitsentwicklung bei allen Arten von Abhängigkeitserkrankungen, wobei Dopamin als entscheidender Botenstoff im Belohungssystem eine wesentliche Rolle spielt. Ein besonderes Anliegen von CARe ist es, die Gemeinsamkeiten und Unterschiede im Hinblick auf stoffgebundene und stoffungebundene Abhängigkeitserkrankungen herauszuarbeiten und dabei psychometrische Methoden mit neurobiologischen Ansätzen wie Bildgebung und (Epi)genetik zu verbinden.

Projektleitung: Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.); te Wildt, Bert (PD Dr. med.)

Weitere Forschungsprojekte

Epigenetische und endokrinologische Veränderung bei Benzodiazepinabhängigkeit

Projektleitung: Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.); Heberlein, Annemarie (Dr. med.); Förderung: ELAN-Fond

Risk factors for alcohol binge drinking in native adolescents and immigrants in Germany

Projektleitung: Hillemacher, Thomas (PD Dr. med), Karagülle, Deniz, Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Donath, Carolin (Dr. rer. nat.), Erlangen; Gräßel, Elmar (Prof. Dr. med.), Erlangen; Förderung: ERAB (European Research Advisory Board)

Endokrinologische Veränderungen während des Alkoholentzuges

Projektleitung: Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.), Heberlein, Annemarie (Dr. med.); Kooperationspartner: Gröschl, Michael (Dr. rer. nat.), Erlangen; Förderung: ELAN-Fond

The impact of methionine metabolism for the incidence and the clinical course of alcohol-dependency

Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.), Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Linnebank, Michael (PD Dr. med.), Zürich, Schweiz; Förderung: ERAB (European Research Advisory Board)

Essstörungsnetzwerk; Teilprojekt Epigenetik - Etablierung epigenetischer Marker für Essstörungen und deren Veränderung im Therapieverlauf

Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: de Zwaan, Martina (Prof. Dr.med.), EDNET; Förderung: BMBF

FLU-TD - Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Flupentixol mit Zweitgenerationsantip sychotika

Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.), Frieling, Helge (Prof. Dr. med.), Kropp, Stefan (Dr. med.); Förderung: Bayer Vital GmbH

NeSSy (Neuroleptic Strategy Study); Multicenterstudie zur antipsychotischen Therapie

Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.), Frieling, Helge (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Rüther, Heinze; Förderung: BMBF

Subjectivity and Self-Effectivity. Investigating Self-Determination in Mentally Ill People in the First-Person-Perspective

Projektleitung: Schlimme, Jann E. (PD Dr. med.); Förderung: Marie Curie Intra European Fellowship, DAAD-Reisestipendium

Psychiatrische Anthopologie: Sinn-Subjektivität-Schizophrenie und Friedrich Hölderlin.

Projektleitung: Schlimme, Jann E. (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Gonther U, Klinik Dr.-Heines, Bremen; Peters UH Universitätsklinik Köln; Emmerich W, Universität Bremen; Förderung: Industrie; Landesverwaltung der Schlösser und Burgen des Landes Hessen

Vergleichende fMRI-Untersuchung zur Darstellung neuropysiologischer Korrelate von Empathiefähigkeit bei gegenüber virtueller Gewalt sensiblen und desensibilisierten Probanden

Projektleitung: te Wildt, Bert (PD Dr.med.); Kooperationspartner: Münte, Thomas (Prof. Dr. med.); Mohammadi, Bahram (PD Dr. med.); Förderung: TUI-Stiftung

A randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible dose study to evaluate efficacy and safety of Pramipexole IR (0.125-0.5 mg/day) versus placebo for 6 weeks in children and adolescents (age 6-17 inclusive) diagnosed with Tourette Disorder according to DSM IV criteria

Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Multizentrische Studie Deutschland/USA; Förderung: Boehringer Ingelheim Pharmazeuticals

Untersuchung der Serotonin-Transporter-Bindung mittels [123] ADAM SPECT bei Patienten mit Tourette-Syndrom und Zwangserkrankung vor und während der Behandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer

Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.); Berding, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Nuklearmedizin MHH, Institut für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie MHH; Förderung: Lundbeck Pharma

Klinische multizentrische Studie zur Erhebung der Lebensqualität und Krankheitskosten bei Patienten mit Tourette-Syndrom

Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.); Dodel, Richard (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Neurologische Klinik der Philipps-Universität Marburg, Neurologische Klinik des UKE Hamburg, Psychiatrische Klinik der LMU München; Förderung: BMBF

Häufigkeit tardiver Dyskinesien unter neuroleptischer Behandlung bei Patienten mit Tourette-Syndrom

Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.); Förderung: Tourette-Gesellschaft Deutschland e.V.

Behandlung des Tourette-Syndroms mit Aripiprazol

Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.); Förderung: Tourette-Gesellschaft Deutschland e.V.

Is it a tic? – twenty seconds to make a diagnosis

Projektleitung: Münchau, Alexander (Prof. Dr. med.), Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Neurologische Klinik der Universität Düsseldorf, Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität Dresden, Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Institut für Neurologie, University College, London, UK, Klinik für Neurologie der Universität Ulm; Förderung: DFG

Prospektive, randomisierte, doppelblinde, crossover Langzeitstudie zur klinischen Wirksamkeit der bilateralen pallidalen und thalamischen tiefen Hirnstimulation bei therapierefraktärem Tourette-Syndrom

Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.), Krauss, Joachim (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Neurochirurgie MHH, Neurologische Klinik MHH, Institut für Psychologie II der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; Förderung: keine

Sozialpsychiatrisches Qualitätsmanagement: Koordination und Planung der Psychiatrie in Niedersachsen

Projektleitung: Elgeti, Hermann (Dr. med.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen und Familie und Gesundheit

Sozialpsychiatrisches Qualitätsmanagement: Psychiatrieberichterstattung Region Hannover

Projektleitung: Elgeti, Hermann (Dr. med.); Kooperationspartner: ZIMT und MD FHH; Förderung: Region Hannover

Sozialpsychiatrisches Qualitätsmanagement: Psychiatrieberichterstattung Vorarlberg

Projektleitung: Elgeti, Hermann (Dr. med.); Kooperationspartner: ZIMT und MD FHH; Förderung: Region Hannover

Sozialpsychiatrisches Qualitätsmanagement: Systematische Therapieplanung in der Psychiatrischen Institutsambulanz; Systematische Planung und Evaluation von Integrationshilfen in Vorarlberg

Projektleitung: Elgeti, Hermann (Dr. med.); Kooperationspartner: ZIMT und MD FHH; Förderung: Amt der Vorarlberger Landesregierung

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: Dillo, Wolfgang (Dr. med.); Förderung: Lilly Deutschland GmbH

Effects of Quetiapin in schizophrenic patients with cannabis abuse and/or cannabis induced psychosis – A pilot study.

Projektleitung: Dillo, Wolfgang (Dr. med.); Förderung: Astra Zeneca

Pilotstudie zur Wahrnehmungsadaptation Schizophrener bei veränderter Schattengebung (Schattenhausexperiment Klinikum Wahrendorff/Ilten, Teil 2)

Projektleitung: Passie, Torsten (PD Dr. med.), Emrich; Hinderk Meiners (Prof. Dr. med.); Dillo, Wolfgang (Dr. med.), Terschüren, Nora; Warncke, Jan; Dierssen, Oliver; Kooperationspartner: Klinikum Wahrendorff, Ilten (Chefarzt: Dr. Wolfgang Becker).; Förderung: Stiftung Wahrendorff Freunde e.V

Experimental treatment of cluster headache with bromolysergide

Projektleitung: Karst Matthias (Dr. med.), Halpern John H (M.D.); Passie Torsten (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Biological Psychiatry Laboratory, McLean Hospital, Harvand Medical School, Boston USA (Direktor: Prof. Dr. Harrison Pope).; Förderung: 1. Biological Psychiatry Laboratory, McLean Hospital, Harvand Medical School, Boston USA 2. Clusterbusters, Inc., USA 3. Beckley Foundation, Oxford, GB

Study of Psilocybin in the treatment of cluster headache: a randomized controlled trial.

Projektleitung: Halpern, John H (M.D.), Passie, Torsten (PD Dr. med.), Pope Harald (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Psychiatry Laboratory, McLean Hospital, Harvand Medical School, Boston USA (Direktor: Prof. Dr. Harrison Pope).; Förderung: Clusterbusters, Inc., USA

Experimentelle Untersuchungen zum zerebralen Blutfluss, Veränderungen des Bewusstseinszustandes, Synästhesien, Veränderungen der binokulären Tiefeninversion (BDIT) und des Self-monitoring unter der Wirkung von Lysergsäurediäthylamid an gesunden Probanden (Ärzten/Diplom-Psychologen).

Projektleitung: Passie, Torsten (PD Dr. med.), Hintzen, Annelie (Dr. med.), Ott, U; Vaitl, Dieter (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bender Institute of Neuroimaging (BION) der Universität Gießen (Direktor: Prof. Dr. Dieter Vaitl).; Förderung: Beckley Foundation, Oxford, GB

Internet-based survey on the subjective effects of MDMA in autistic subjects.

Projektleitung: Halpern, John H (M.D.), Passie, Torsten (PD Dr. med.), Pope, Harald (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Biological Psychiatry Laboratory, McLean Hospital, Harvand Medical School, Boston USA (Direktor: Prof. Dr. Harrison Pope).; Förderung: Biological Psychiatry Laboratory, McLean Hospital, Harvand Medical School, Boston USA

Langfristige Prognose psychischer Erkrankungen hinsichtlich Invalidität und Mortalität – Indikatorenmodelle zur Berechnung des Individualrisikos

Projektleitung: Wedegärtner, Felix (Dr. med. MPH); Kooperationspartner: Sittaro, N.A., Hannover-Rück-Versicherung, Lohse, R. Hannover-Rück-Versicherung; Förderung: Hannover-Rück-Versicherung

Frühe Intervention beim pathologischen Glücksspiel - Errichtung und Evaluation einer von 16 Schwe rpunktberatungsstellen in Deutschland

Projektleitung: Wedegärtner, Felix (Dr. med. MPH); Kooperationspartner: Schurtzmann, Wolfgang, MHH; Förderung: Land Niedersachsen

Ansatzpunkte aus der Inanspruchnahmestruktur in der Institutsambulanz für die Entwicklung neuer Vergütungsstrukturen.

Projektleitung: Wedegärtner, Felix (Dr. med. MPH); Kooperationspartner: Müller-Thomsen, T; Förderung: AOK Niedersachsen

Lebenszufriedenheit und psychosoziale Belastung von Medizinstudenten – eine prospektive Untersuchung

Projektleitung: Lampen-Inkamp, Stefanie (Dr. med.); Kooperationspartner: Gräßel, Elmar (Prof. Dr. med.) Universitätsklinikum Erlangen; Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.); Koch, Armin (Prof. Dr.) Institut für Biometrie, MHH; Matthies, Herbert (Prof. Dr.), Institut für Medizininformatik; Förderung: Studienbeiträge der MHH

Mikrostrukturelle, neuroendokrine und epigenetische Mechanismen der neuronalen Reorganisation bei Alkoholabstinenz: eine kombinierte longitudinale in-vivo Studie

Projektleitung: Peschel, Thomas (Dr. med. Dipl. mus.); Kooperationspartner: Lanfermann, Heinrich (Prof. Dr.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.), Frieling, Helge, (Prof. Dr. med.); Förderung: HiLF MHH

Kosteneffektivität in der sozialpsychiatrischen Versorgung am Beispiel der Suchtprävention von Migranten

Projektleitung: Machleidt, Wielandt (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Salman, Ramazan (Dipl.-Soz.), Ethnomedizinisches Zentrum Hannover, Walter, Ulla (Prof. Dr. med.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung; Förderung: BMBF

Studiengruppe Migration, Depression & Chronic Pain

Projektleitung: Calliess, Iris Tatjana (PD Dr.med.); Kooperationspartner: Gündel, Harald (Prof. Dr. med.), Abt. Psychosomatik, MHH, Brähler, Elmar (Prof. Dr. med.), Abt. für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie der Universität Leipzig, Rief, Winfried (Prof. Dr. med.), Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Universität Marburg; Förderung: Volkswagen-Stiftung

S3 Leitlinien Psychosoziale Versorgung

Projektleitung: Machleidt, Wielandt (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Becker, T. (Prof. Dr. med.) Dt.Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde; Förderung: DGPPN

Hochschulübergreifende Projektinitiative „InnovAging" („Demografiemanagement in klein- und mittelständischen Unternehmen in der Region: Innovationsplattform für alter(n)srelevantes Wissen") der Leibniz Universität und anderer Universitäten Hannovers.

Projektleitung: Dietrich, Detlef (Prof. Dr. med.), Ziegenbein, Marc (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Emrich, Hinderk M. (Prof. Dr. med. Dr. phil), MHH; Förderung: EU, Europ. Fonds für regionale Entwicklung

Telomere shortening in lymphocytes (T-cells/B-cells) and immune functions in affective disorders

Projektleitung: Dietrich, Detlef (Prof. Dr. med.), Kooperationspartner: Karabatsiakis, 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

Langfristige Prognose psychischer Erkrankungen hinsichtlich Invalidität und Mortalität - Indikatorenmodelle zur Berechnung des Individualrisikos

Projektleitung: Dietrich, Detlef (Prof. Dr. med.), Wedegärtner, Felix (Dr. med.); Kooperationspartner: Sittaro N. A., e+s re-Versicherung; Lohse, R, e+s re-Versicherung; Geyer, Siegfried (Prof. Dr. med.); Emrich, Hinderk M. (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Förderung: e+s-re-Versicherung (Hannover Rück)

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

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 Wortrekognition und Aufmerksamkeit bei Patienten mit Anorexia nervosa

Projektleitung: Hauser, Ute (Dr. med.); Kooperationspartner: Hanschmidt, A.; Wilhelm, A.; Dietrich, Detlef (Prof. Dr. med); Förderung: Landesmittel

Evaluierung der gängigen Modelle zur Entstehung von synästhetischer Wahrnehmung mit Hilfe von Dynamic Causal Modelling

Projektleitung: Zedler, Markus (Dr. med.); Kooperationspartner: Emrich, Hinderk M. (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Sinke, Christopher

Evaluation tagesklinischer Behandlung im Zehn-Jahres-Verlauf

Projektleitung: Garlipp, Petra (Prof. Dr. med.), Seidler, Klaus-Peter (Dipl.-Psych.)

Formen psychiatrischer Milieus - Semiotische Studien zur Methodologie der Milieuforschung

Projektleitung: Debus, Stephan (PD Dr. rer. biol. hum.)

Depressivität, körperliche Aktivität und Akkulturation bei Migranten

Projektleitung: Sieberer, Marcel (Dr. med.), Ziegenbein, Marc (Prof. Dr. med.), Calliess, Iris Tatjana (PD Dr. med.)

Originalpublikationen

A'Walelu O, Krauth C, Machleidt W, Salman R, Walter U. Förderung der Gesundheit von Migrantinnen und Migranten. Impu!se 2009;(62)16-17

Addolorato G, Leggio L, Hillemacher T, Kraus T, Jerlhag E, Bleich S. Hormones and drinking behaviour: new findings on ghrelin, insulin, leptin and volume-regulating hormones. An ESBRA Symposium report. Drug Alcohol Rev 2009;28(2):160-165

Alexopoulos P, Günther F, Popp J, Jessen F, Peters O, Wolf S, Kneib T, Kurz A, Richter-Schmidinger T, Lewczuk P, Bleich S, Wiltfang J, Kornhuber J. Plasma homocysteine and cerebrospinal fluid neurodegeneration biomarkers in mild cognitive impairment and dementia. J Am Geriatr Soc 2009;57(4):737-739

Bartusch S, Brüggemann BR, Elgeti H. Psychopharmakotherapie an einer sozialpsychiatrischen Ambulanz. Kerbe 2009;27(3):10-13

Bartusch SM. Verachtung – eine Gefühlsbestimmung – Teil 1. Psychopraxis 2009;12(3):24-28

Bartusch SM. Verachtung – eine Gefühlsbestimmung – Teil 2. Psychopraxis 2009;12(4):8-11

Biermann T, Asemann R, McAuliffe C, Ströbel A, Keller J, Sperling W, Bleich S, Kornhuber J, Reulbach U. Relationship between lunar phases and serious crimes of battery: a population-based study. Compr Psychiatry 2009;50(6):573-577

Biermann T, Reulbach U, Lenz B, Frieling H, Muschler M, Hillemacher T, Kornhuber J, Bleich S. N-methyl-D-aspartate 2b receptor subtype (NR2B) promoter methylation in patients during alcohol withdrawal. J Neural Transm 2009;116(5):615-622

Biermann T, Reulbach U, Lenz B, Muschler M, Sperling W, Hillemacher T, Kornhuber J, Bleich S. Herp mRNA expression in patients classified according to Lesch's typology. Alcohol 2009;43(2):91-95

Bleich S, Hillemacher T. Homocysteine, alcoholism and its molecular networks. Pharmacopsychiatry 2009;42(Suppl 1):S102-9

Bleich SN, Ozaltin E, Murray CK. How does satisfaction with the health-care system relate to patient experience? Bull World Health Organ 2009;87(4):271-278

Bleich SN, Sturm R. Developing policy solutions for a more active nation: Integrating economic and public health perspectives. Prev Med 2009;49(4):306-308

Bleich SN, Wang YC, Wang Y, Gortmaker SL. Increasing consumption of sugar-sweetened beverages among US adults: 1988-1994 to 1999-2004. Am J Clin Nutr 2009;89(1):372-381

Brüggemann BR. Der kleine Unterschied - Biologische und psychosoziale Aspekte der Geschlechtlichkeit des Menschen. Medizinische Welt 2009;60(11-12):396-401

Callies IT, Ünlü A, Neubauer A, Hoy L, Machleidt W, Behrens K. Hannover Interview »Migration, Akkulturation und seelische Gesundheit« (HMMH): ein innovatives Instrument zur systematischen Erfassung der Risiken und Ressourcen einzelner Migrationsphasen im Hinblick auf seelische Gesundheit. Klinische Diagnostik und Evaluation. Klin Diagn Eval 2009;2(2):145-167

Calliess IT, Finger M, Treichel K, Gerber SI. Junge Psychiater auf der Suche nach der Identität ihres Faches - Kommentar: Wer sind wir und wer wollen wir sein? Psychiatrie 2009;6(2):65-68

Calliess IT, Rojnic Kuzman M, Treichel K, Nikitopoulos J, Malik A. Vernetzung, Führung, Stärkung – junge Psychiater schmieden ihr eigenes Schicksal. Psychiatrie 2009;6(2):69-74

De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). Eur Psychiatry 2009;24(6):412-424

Debus S. Atmosphären und Atmosphärenarbeit in der psychiatrischen Milieutherapie. Kerbe 2009;27(1):32-35

Dillo W, Baumgarten A, Steinmüller S. Systemische Ansätze im Geflecht von ambulanter und stationärer Behandlung bei Menschen mit Psychosen. Sozialpsychiatrische Informationen 2009;39(2):24-28

Dima D, Roiser JP, Dietrich DE, Bonnemann C, Lanfermann H, Emrich HM, Dillo W. Understanding why patients with schizophrenia do not perceive the hollow-mask illusion using dynamic causal modelling. Neuroimage 2009;46(4):1180-1186

Elgeti H. Datengeschützte Planung und Evaluation von Hilfen für psychisch Kranke im Sozialpsychiatrischen Verbund der Region Hannover. Sozialpsychiatrische Informationen 2009;39(2):36-40

Emrich HM. Hat die Psychiatrie Aufgaben in der Diagnostik gesellschaftlicher Befindlichkeiten und Problemlagen? J Neurol Neurochir Psychiatr 2009;10(2):68-71

Emrich HM. Vom Sinn der Depression. JfPP 2009;2(1):1-8

Emrich HM. Vom Sinn der Depression. Psychopraxis 2009;12(3):17-23

Freeman RD, Zinner SH, Müller-Vahl KR, Fast DK, Burd LJ, Kano Y, Rothenberger A, Roessner V, Kerbeshian J, Stern JS, Jankovic J, Loughin T, Janik P, Shady G, Robertson MM, Lang AE, Budman C, Magor A, Bruun R, Berlin C M Jr. Coprophenomena in Tourette syndrome. Dev Med Child Neurol 2009;51(3):218-227

Frieling H, Römer KD, Scholz S, Mittelbach F, Wilhelm J, De Zwaan M, Jacoby GE, Kornhuber J, Hillemacher T, Bleich S. Epigenetic dysregulation of dopaminergic genes in eating disorders. Int J Eat Disord 2009;DOI: 10.1002/eat.20745

Fuchs T, Schlimme JE. Embodiment and psychopathology: a phenomenological perspective. Current Opinion in Psychiatry 2009;22(6):570-575

Garlipp P, Apel M, Peschel T. Lycanthropy in alcohol intoxication. Aust N Z J Psychiatry 2009;43(11):1084-1086

Garlipp P, Krüger A, Wessels A. „Ich geh' dann mal mit Juli raus!". Psych Pflege 2009;15(6):294-295

Garlipp P. Zwangsbehandlung und Betreuungsrecht aus psychiatrischer Sicht. BtPrax 2009;2:55-58

Gerber S, Calliess IT. „Young psychiatrists" auf der Jahrestagung der European Psychiatric Association (EPA). Psychiatr Psychother up2date 2009;3(03):223

Gonther U, Schlimme JE. Hölderlin oder die Frage nach dem Sinn des Psychotischen. Fortschr Neurol Psychiatr 2009;77(3):160-165

Greetfeld M, Hebert B, Gause S, Voss A, Kahl KG. Nur Pillen und keine Zeit für Gespräche? Psych Pflege 2009;15(1):8-10

Heberlein A, Bleich S, Kornhuber J, Hillemacher T. Benzodiazepin-Abhängigkeit: Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten. Fortschr Neurol Psychiatr 2009;77(1):7-15

Heise KF, Steven B, Liuzzi G, Thomalla G, Jonas M, Müller-Vahl K, Sauseng P, Münchau A, Gerloff C, Hummel FC. Altered modulation of intracortical excitability during movement preparation in Gilles de la Tourette syndrome. Brain 2010;133(Pt 2):580-590

Hillemacher T, Cramer J, Hintzen A, Karagülle D, Bleich S. Biomarkers to predict alcohol withdrawal seizures - a review of current literature. Open Addict J 2009;2:34-38

Huizinga MM, Cooper LA, Bleich SN, Clark JM, Beach MC. Physician Respect for Patients with Obesity. J Gen Intern Med 2009;24(11):1236-1239

Kahl KG, Bartusch SM, Greetfeld M, Schulz M. Differenzierung pflegerischer Aufgaben in der Psychiatrie durch neue Berufsbilder und Zusatzausbildungen. Psychiatr Prax 2009;36(5):208-210

Kirchmann H, Mestel R, Schreiber-Willnow K, Mattke D, Seidler KP, Daudert E, Nickel R, Papenhausen R, Eckert J, Strauss B. Associations among attachment characteristics, patients' assessment of therapeutic factors, and treatment outcome following inpatient psychodynamic group psychotherapy. Psychother Res 2009;19(2):234-248

Kornhuber J, Terfloth L, Bleich S, Wiltfang J, Rupprecht R. Molecular properties of psychopharmacological drugs determining non-competitive inhibition of 5-HT3A receptors. Eur J Med Chem 2009;44(6):2667-2672

Krebs MO, Bellon A, Mainguy G, Jay TM, Frieling H. One-carbon metabolism and schizophrenia: current challenges and future directions. Trends Mol Med 2009;15(12):562-570

Lampen-Imkamp S, Blanke U, Dillo W. Hilfekonferenzen, das neue Verfahren zur Eingliederungshilfe psychisch Kranker nach dem SGB XII - eine Zweijahresuntersuchung. Gesundheitswesen 2009;DOI: 10.1055/s-0029-1242793

Lenz B, Frieling H, Jacob C, Heberlein A, Kornhuber J, Bleich S, Hillemacher T. The modulating effect of the androgen receptor on craving in alcohol withdrawal of men is partially mediated by leptin. Pharmacogenomics J 2009;DOI: 10.1038/tpj.2009.56

Lenz B, Jacob C, Frieling H, Jacobi A, Hillemacher T, Muschler M, Watson K, Kornhuber J, Bleich S. Polymorphism of the long polyglutamine tract in the human androgen receptor influences craving of men in alcohol withdrawal. Psychoneuroendocrinology 2009;34(7):968-971

Lenz B, Sidiropoulos C, Bleich S, Kornhuber J. Frontotemporale Demenz: Neurotransmitter und klinische Symptomatik im Fokus therapeutischer Überlegungen. Fortschr Neurol Psychiatr 2009;77(5):289-294

Lenz B, Soehngen C, Linnebank M, Heberlein A, Frieling H, Kornhuber J, Hillemacher T, Bleich S. Genetic polymorphisms relevant for one-carbon metabolism show no effect on homocysteine plasma levels and DNA methylation in alcoholism. Psychiatr Genet 2009;19(4):215-216

Müller-Vahl K. Gemeinsamkeiten und Unterschiede bei der Entstehung von Tourette-Syndrom, ADHS und Zwangsstörung. Neue Akzente 2009;81(1):7-9

Müller-Vahl KR, Kaufmann J, Grosskreutz J, Dengler R, Emrich HM, Peschel T. Prefrontal and anterior cingulate cortex abnormalities in Tourette Syndrome: evidence from voxel-based morphometry and magnetization transfer imaging. BMC Neurosci 2009;10:47

Münte TF, Spring DK, Szycik GR, Noesselt T. Electrophysiological attention effects in a virtual cocktail-party setting. Brain Res 2010;1307:78-88

Ohlmeier MD, Peters K, Te Wildt BT, Zedler M, Ziegenbein M, Wiese B, Emrich HM, Schneider U. Comorbilidad de la Dependencia a Alcohol y Drogas y el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH). RET 2009;58:12-18

Passie T. Drogen und Transzendenz. Jung-Journal 2009;12(22):71-79

Reichel M, Greiner E, Richter-Schmidinger T, Yedibela O, Tripal P, Jacobi A, Bleich S, Gulbins E, Kornhuber J. Increased Acid Sphingomyelinase Activity in Peripheral Blood Cells of Acutely Intoxicated Patients With Alcohol Dependence. Alcohol Clin Exp Res 2010;34(1):46-50

Reulbach U, Bleich S, Knörr J, Burger P, Fasching PA, Kornhuber J, Beckmann MW, Goecke TW. Pre-, Peri- and Postpartal Depression. Fortschr Neurol Psychiatr 2009;77(12):708-713

Roy M, Dillo W, Bessling S, Emrich HM, Ohlmeier MD. Effective methylphenidate treatment of an adult Aspergers Syndrome and a comorbid ADHD: a clinical investigation with fMRI. J Atten Disord 2009;12(4):381-385

Roy M, Dillo W, Emrich HM, Ohlmeier MD. Asperger's syndrome in adulthood. Dtsch Arztebl Int 2009;106(5):59-64

Roy M, Ohlmeier M, Kahl KG. Versorgungssituation bei ADHS im Erwachsenenalter: einem Phantom auf der Spur. Neurologe und Psychiater 2009;(4)53-57

Schaller G, Jacobi A, Rotter A, Kornhuber J, Hillemacher T. Perazine elevates clozapine serum levels by inhibiting hepatic metabolism. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2009;33(5):908-909

Schlimme JE. Paranoid atmospheres: psychiatric knowledge and delusional realities. Philos Ethics Humanit Med 2009;4:14

Schlimme JE. Psychiatrie und das Führen eines guten Lebens. Psycho-Logik 2009;4:132-143

Schlimme JE. Versuch eines phänomenologischen Verständnisses der Sucht. Wien Z Suchtforsch 2008;31(1):5-12

Schurtzmann W. Neue Wege aufzeigen - Sekundärprävention bei pathologischem Glücksspiel. Niedersächsisches Ärzteblatt 2009;82(3):23-24

Seidler KP. Psychotherapie als heilende Bindungserfahrung: Ergebnisse der klinischen Bindungsforschung. Konzentrative Bewegungstherapie 2009;31:13-25

Seidler KP. Therapeutische Fehler und Misserfolge - (k)ein Thema für die Konzentrative Bewegungstherapie? Konzentrative Bewegungstherapie 2009;31:78-84

Sieberer M, Emrich HM. Evidenz fur den Einsatz von Antikonvulsiva bei Persönlichkeitsstörungen. Fortschr Neurol Psychiatr 2009;77(3):133-138

Sieberer M, Ziegenbein M, Clark D, Ers B, Calliess IT. Gesundheit und Akkulturation durch Bewegung? Ergebnisse einer Querschnittsstudie zur körperlichen Aktivität von Migranten. Z Med Psychol 2009;18(3):170-179

Summ E, Frieling H, Gruss B, Stemmler M, Bleich S, Kornhuber J. Psychoedukation Angst bei stationären Patienten--Evaluation des kognitiv-verhaltenstherapeutischen Gruppenprogramms „PAsta". Fortschr Neurol Psychiatr 2009;77(3):139-145

Szycik GR, Münte TF, Dillo W, Mohammadi B, Samii A, Emrich HM, Dietrich DE. Audiovisual integration of speech is disturbed in schizophrenia: an fMRI study. Schizophr Res 2009;110(1-3):111-118

Te Wildt BT. ADHS und pathologische Mediennutzung. Neue Akzente 2009;81(1):10-11

Thomalla G, Siebner HR, Jonas M, Bäumer T, Biermann-Ruben K, Hummel F, Gerloff C, Müller-Vahl K, Schnitzler A, Orth M, Münchau A. Structural changes in the somatosensory system correlate with tic severity in Gilles de la Tourette syndrome. Brain 2009;132(Pt 3):765-777

Thuerauf N, Reulbach U, Lunkenheimer J, Lunkenheimer B, Spannenberger R, Gossler A, Maihöfner C, Bleich S, Kornhuber J, Markovic K. Emotional reactivity to odors: olfactory sensitivity and the span of emotional evaluation separate the genders. Neurosci Lett 2009;456(2):74-79

Wedegärtner F, Wedegärtner C, Müller-Thomsen T, Bleich S. Wer erhält wieviel Versorgung in der Institutsambulanz und warum? Psychiatr Prax 2009;36(7):338-344

Zhang Y, Lehmann M, Shobeiry A, Höfer D, Johannes S, Emrich HM, Dietrich DE. Effects of quetiapine on cognitive functions in schizophrenic patients: a preliminary single-trial ERP analysis. Pharmacopsychiatry 2009;42(4):129-134

Zhang Y, Rothermundt M, Peters M, Wiesmann M, Hoy L, Arolt V, Emrich HM, Dietrich DE. S100B serum levels and word memory processing in remitted major depression as reflected by brain potentials. Neuropsychobiology 2009;59(3):172-177

Zoll A, Degirmenci U, Bleich S, Richter-Schmidinger T, Kornhuber J, Fischlein T, Weih M. Neuropsychiatrische Komplikationen nach aortokoronarer Bypassoperation. Fortschr Neurol Psychiatr 2009;77(2):97-101

Buchbeiträge, Monografien

Blanke U. Zwischen kreativem Chaos und fachlichen Standards - Wissensmanagement im Sozialdienst der Psychiatrischen Klinik. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der

Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.179-188

Bleich S, Elgeti H. Psychiatrie an der Medizinischen Hochschule Hannover - Tradition und Perspektiven. In: Elgeti H. [Hrsg.]: Psychiatrie in Niedersachsen 2010: Band 3. Bonn: Psychiatrie-Verlag, 2009. S.129-133

Bonnemann C. Die innere Zeitstruktur des Flashbackphänomens. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.126-135

Brack M, Krampfl K, Tegeder C, Elgeti H. Erfahrungsaustausch bevorzugt! Bericht über eine Informationsgruppe mit psychoedukativen Elementen für schwer und chronisch Psychosekranke in einer psychiatrischen Institutsambulanz. In: Ziegenbein M, Machleidt W, Brüggemann BR, Wessels A, Haltenhof H. [Hrsg.]: Schizophrenie - Frühintervention und Langzeitbegleitung. Lengerich, Westf: Pabst Science Publishers, 2009. S.353-361

Brandt PA. Prägnanz, Resonanz und die Rolle fremder Intelligenzen. Überlegungen zur Neuro-Architektur der Wahrnehmung. In: Posner R, Debus S. [Hrsg.]: Prägnanter Inhalt - prägnante Form. Tübingen: Stauffenburg-Verl., 2009. S.105-113 (Zeitschrift für Semiotik; 31.2009,1-2)

Brüggemann BR. Capgras-Syndrom. In: Garlipp P, Haltenhof H. [Hrsg.]: Seltene Wahnstörungen: Psychopathologie, Diagnostik, Therapie. Heidelberg: Steinkopff, 2010. S.102-116

Brüggemann BR. Die Geschlechtlichkeit des Menschen im psychiatrischen Diskurs. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.292-299

Brüggemann BR. Ethische Aspekte der Früherkennung und -intervention schizophrener Störungen. In: Ziegenbein M, Machleidt W, Brüggemann BR, Wessels A, Haltenhof H. [Hrsg.]: Schizophrenie - Frühintervention und Langzeitbegleitung. Lengerich, Westf: Pabst Science Publishers, 2009. S.55-63

Brunner M. Das Operieren am Ikon: Diagramme in Musik und Mathematik. In: Posner R, Debus S. [Hrsg.]: Diagrammatische Zeichen. Tübingen: Stauffenberg Verl., 2009. S.293-323 (Zeitschrift für Semiotik; 31,3-4)

Buddensiek N, Huber T, Emrich HM. Mimesis-Theorie - Eine mögliche Erklärung für das Asperger-Syndrom? In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.83-88

Callies IT, Behrens K, Ziegenbein M, Machleidt W. Migranten im psychiatrischen Versorgungssystem in Deutschland. In: Ziegenbein M, Machleidt W, Brüggemann BR, Wessels A, Haltenhof H. [Hrsg.]: Schizophrenie - Frühintervention und Langzeitbegleitung. Lengerich, Westf: Pabst Science Publishers, 2009. S.211-220

Calliess IT, Machleidt W. Individuation und Vulnerabilität: Persönlichkeitsstörungen im Migrationsprozess. In: Haltenhof H, Schmid-Ott G, Schneider U. [Hrsg.]: Persönlichkeitsstörungen im therapeutischen Alltag. Lengerich u.a.: Pabst Science Publ, 2009. S.233-252

Dau F. Die Ikonizität der Peirceschen Existentiellen Graphen aus der Sicht der formalen Logik. In: Posner R, Debus S. [Hrsg.]: Diagrammatische Zeichen. Tübingen: Stauffenberg Verl., 2009. S.268-292 (Zeitschrift für Semiotik; 31,3-4)

Debus S, Posner R. Kooperation zwischen Semiotik und Sozialer Psychiatrie. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.46-56

Debus S, Schlaberg C, Pfefferer-Wolf H. Psychiatrie an der Medizinischen Hochschule Hannover - Aufbau eines Atmosphärennetzwerkes in der Psychiatrie. In: Elgeti H. [Hrsg.]: Psychiatrie in Niedersachsen 2010: Band 3. Bonn: Psychiatrie-Verlag, 2009. S.139-143

Dietrich DE, Claassen B. Querulantenwahn. In: Garlipp P, Haltenhof H. [Hrsg.]: Seltene Wahnstörungen: Psychopathologie, Diagnostik, Therapie. Heidelberg: Steinkopff, 2010. S.132-140

Dietrich DE, Schlieckau L. Bündnis gegen Depressionen in der Region Hannover. In: Elgeti H. [Hrsg.]: Psychiatrie in

Niedersachsen 2009: Band 2. 1. Aufl. Bonn: Psychiatrie-Verlag, 2008. S.130-134

Dietrich DE, Zhang Y. Zum Einfluss der Psyche auf Sprachprozesse. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.224-238

Dillo W. Die Neurobiologie der Kreativität. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.239-245

Elgeti H. Der Sozialpsychiatrische Dienst im Brennpunkt - Landespsychiatrieberichterstattung 2008. In: Elgeti H. [Hrsg.]: Psychiatrie in Niedersachsen 2010: Band 3. Bonn: Psychiatrie-Verlag, 2009. S.154-161

Elgeti H. Einführung: Notwendige Rahmenbedingungen für gute Psychiatrische Arbeit. In: Elgeti H. [Hrsg.]: Psychiatrie in Niedersachsen 2010: Band 3. Bonn: Psychiatrie-Verlag, 2009. S.13-19

Elgeti H. Geschichte des Zwangs in der Psychiatrie. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.283-292

Elgeti H. Jenseits von Frühintervention und Langzeitbehandlung: Was bleibt zu tun, wenn schizophren erkrankte Menschen die notwendige Therapie abbrechen? In: Ziegenbein M, Machleidt W, Brüggemann BR, Wessels A, Haltenhof H. [Hrsg.]: Schizophrenie - Frühintervention und Langzeitbegleitung. Lengerich, Westf: Pabst Science Publishers, 2009. S.199-207

Emrich HM, Schlimme JE. Wahn aus philosophischer Sicht: Wirklichkeitsprojekt und interne Wertebilanz. In: Garlipp P, Haltenhof H. [Hrsg.]: Seltene Wahnstörungen: Psychopathologie, Diagnostik, Therapie. Heidelberg: Steinkopff, 2010. S.1-9

Emrich HM, Zedler M, Dillo W. Synästhesie: das Zusammenspiel der Sinne. In: Rosenzweig R. [Hrsg.]: Nicht wahr?!: Sinneskanäle, Hirnwindungen und Grenzen der Wahrnehmung. Paderborn: Mentis, 2009. S.183-195

Emrich HM. Depression als Laster? - Zum Wesen der Acedia. In: Nickl P. [Hrsg.]: Die Sieben Todsünden - zwischen Reiz und Reue. 1. Aufl. Münster, Westf: LIT, 2009. S.113-134 (Thomas-Morus-Impulse. Schriften der Thomas-Morus-Gesellschaft Hannover; 3)

Emrich HM. Internet- und Computerspielabhängigkeit: Kulturwissenschaftliche Anmerkungen und zwei Kasuistiken. In: Hardt J. [Hrsg.]: Verloren in virtuellen Welten: Computerspielsucht im Spannungsfeld von Psychotherapie und Pädagogik; mit 8 Tabellen. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht, 2009. S.114-119

Emrich HM. Was bedeutet Gefühlssynästhesie? In: Sinha JR. [Hrsg.]: Synästhesie der Gefühle: Tagungsband zur Tagung „Die fröhliche Sieben" - Synästhesie, Personifikation und Identifikation (29. November 2008, Hannover). Luxembourg: Synaisthesis, 2009. S.15-17

Emrich HM. What is emotional synaesthesia? In: Sinha JR. [Hrsg.]: Synästhesie der Gefühle: Tagungsband zur Tagung „Die fröhliche Sieben" - Synästhesie, Personifikation und Identifikation (29. November 2008, Hannover). Luxembourg: Synaisthesis, 2009. S.128-130

Emrich HM. Zur Versprachlichung des Seelischen. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.9-19

Forceville C. Relevanz und Prägnanz - Kunst als Kommunikation. In: Posner R, Debus S. [Hrsg.]: Prägnanter Inhalt - prägnante Form. Tübingen: Stauffenburg-Verl., 2009. S.47-63 (Zeitschrift für Semiotik; 31.2009,1-2)

Garlipp P, Dietrich DE, Haltenhof H. Lykanthropie. In: Garlipp P, Haltenhof H. [Hrsg.]: Seltene Wahnstörungen: Psychopathologie, Diagnostik, Therapie. Heidelberg: Steinkopff, 2010. S.22-26

Garlipp P, Haltenhof H. Kontaktmangelparanoid. In: Garlipp P, Haltenhof H. [Hrsg.]: Seltene Wahnstörungen: Psychopathologie, Diagnostik, Therapie. Heidelberg: Steinkopff, 2010. S.125-131

Garlipp P, Seidler KP. Sprache des Therapieabbruchs. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsycholo-

gischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.160-164

Garlipp P. Fregoli-Syndrom. In: Garlipp P, Haltenhof H. [Hrsg.]: Seltene Wahnstörungen: Psychopathologie, Diagnostik, Therapie. Heidelberg: Steinkopff, 2010. S.97-101

Garlipp P. Liebeswahn. In: Garlipp P, Haltenhof H. [Hrsg.]: Seltene Wahnstörungen: Psychopathologie, Diagnostik, Therapie. Heidelberg: Steinkopff, 2010. S.79-86

Halboth S, Haltenhof H, Sieberer M. Kurzzeiteffekte körpertherapeutischer Verfahren auf die subjektive Befindlichkeit von Menschen mit Schizophrenie. In: Ziegenbein M, Machleidt W, Brüggemann BR, Wessels A, Haltenhof H. [Hrsg.]: Schizophrenie - Frühintervention und Langzeitbegleitung. Lengerich, Westf: Pabst Science Publishers, 2009. S.362-370

Hartmann U, Passie T. Persönlichkeitsstörungen und sexuelle Funktionsstörungen. In: Haltenhof H, Schmid-Ott G, Schneider U. [Hrsg.]: Persönlichkeitsstörungen im therapeutischen Alltag. Lengerich u.a.: Pabst Science Publ, 2009. S.180-200

Hauser U. Der Eigengeruchswahn - eine wahnhafte oder neurotische Störung? In: Garlipp P, Haltenhof H. [Hrsg.]: Seltene Wahnstörungen: Psychopathologie, Diagnostik, Therapie. Heidelberg: Steinkopff, 2010. S.29-37

Hauser U. Wenn die Sprache den Geist aufgibt – zur Kommunikation mit demenzkranken Menschen. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.89-94

Hillemacher T, Bleich S. Pharmakologische Behandlung schizophrener Psychosen. In: Ziegenbein M, Machleidt W, Brüggemann BR, Wessels A, Haltenhof H. [Hrsg.]: Schizophrenie - Frühintervention und Langzeitbegleitung. Lengerich, Westf: Pabst Science Publishers, 2009. S.257-270

Hoffmann M. Über die Bedingungen der Möglichkeit, durch diagrammatisches Denken etwas zu lernen. In: Posner R, Debus S. [Hrsg.]: Diagrammatische Zeichen. Tübingen: Stauffenberg Verl., 2009. S.324-354 (Zeitschrift für Semiotik; 31,3-4)

Kaluza D, Emrich HM, Slas Vilar J, Zedler M. Synaesthesia is more than just seeing coloured letters. In: Cordoba MJ, Hubbard EM, Ricco D, Day SA. [Hrsg.]: Actas III des Congreso Internacional des Sinestesia. Ciencias y Arte, Ediciones Fundacion Internacional Artecitta. Granada: Ediciones Fundación Internacional Artecittà, 2009. S.57-60

Kaluza D, Zedler M. Synästhesie ist mehr als nur bunte Buchstaben sehen. In: Sinha JR. [Hrsg.]: Synästhesie der Gefühle: Tagungsband zur Tagung „Die fröhliche Sieben" - Synästhesie, Personifikation und Identifikation (29. November 2008, Hannover). Luxembourg: Synaisthesis, 2009. S.29-33

Kollmar C. Intermetamorphose. In: Garlipp P, Haltenhof H. [Hrsg.]: Seltene Wahnstörungen: Psychopathologie, Diagnostik, Therapie. Heidelberg: Steinkopff, 2010. S.112-116

Krois JM. An den Grenzen zwischen Phänomenologie, Ontologie und Semiotik. In: Posner R, Debus S. [Hrsg.]: Diagrammatische Zeichen. Tübingen: Stauffenberg Verl., 2009. S.251-267 (Zeitschrift für Semiotik; 31,3-4)

Lampen-Imkamp S, Te Wildt BT. Phänomenologie, Diagnostik und Therapie der Internet- und Computerspielabhängigkeit. In: Hardt J. [Hrsg.]: Verloren in virtuellen Welten: Computerspielsucht im Spannungsfeld von Psychotherapie und Pädagogik; mit 8 Tabellen. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht, 2009. S.120-131

Lampen-Imkamp S. Sinneswahrnehmung und Ausdruck von Depression. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.207-213

Machleidt W, Calliess IT. Behandlung von Migranten und transkulturelle Psychiatrie. In: Berger M, Angenendt J. [Hrsg.]: Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch; erstes Handbuch mit Online-Aktualisierungen]. 3, völlig neu bearb. u erw. Aufl. mit Online-Zugang München u.a.: Elsevier, Urban & Fischer, 2009. S.1119-1143

Machleidt W. Therapeutische und ethische Überlegungen zur Frühintervention bei schizophrenen Psychosen. In: Ziegenbein M, Machleidt W, Brüggemann BR, Wessels A, Haltenhof H. [Hrsg.]: Schizophrenie - Frühintervention

und Langzeitbegleitung. Lengerich, Westf: Pabst Science Publishers, 2009. S.13-26

Mahr B, Robering K. Diagramme: Bilder, die Modelle repräsentieren. In: Posner R, Debus S. [Hrsg.]: Diagrammatische Zeichen. Tübingen: Stauffenberg Verl., 2009. S.218-250 (Zeitschrift für Semiotik; 31,3-4)

Morenz LD. 12000 Jahre alte Texte? Zeichen zur kulturellen Bewältigung von Furcht. In: Posner R, Debus S. [Hrsg.]: Prägnanter Inhalt - prägnante Form. Tübingen: Stauffenburg-Verl., 2009. S.115-132 (Zeitschrift für Semiotik; 31.2009,1-2)

Müller-Vahl K. Schimpfen als Krankheit - Das Phänomen der Koprolalie bei Patienten mit Tourette-Syndrom. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.95-103

Müller-Vahl K. Tourette-Syndrome. In: Kendall Dave. [Hrsg.]: Behavioral neurobiology of the endocannabinoid system. Berlin u.a.: Springer, 2009. S.397-410 (Current topics in behavioral neurosciences)

Müller-Vahl K. Wahn bei sensorischer Beeinträchtigung. In: Garlipp P, Haltenhof H. [Hrsg.]: Seltene Wahnstörungen: Psychopathologie, Diagnostik, Therapie. Heidelberg: Steinkopff, 2010. S.153-161

Passie T, Dierssen O. Zur Einführung. In: Passie T, Dierssen O. [Hrsg.]: Friedrichs,H.: Die Psychologie des Meskalinrausches. Berlin: VWB, Verl. für Wiss. und Bildung, 2009. S.VII-XV (Bewusstsein - Kognition - Erleben; 1)

Passie T, Dürst T. Heilungsprozesse im veränderten Bewusstsein: Elemente psycholytischer Therapieerfahrung aus der Sicht von Patienten. Berlin: VWB, Verl. für Wiss. und Bildung, 2009. 83 S.: graph. Darst.

Passie T. Bewusstseinszustände: Konzeptualisierung und Messung. Münster: LIT-Verl., 2007. 98 S.

Passie T. Über therapeutische Mechanismen und Wirkungen der Psychotherapie mit entaktogenen Substanzen. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.257-282

Peschel T. Musik und Psychiatrie: Musiker als Modell für die erfahrungsabhängige Neuroplastizität des Nervensystems. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.35-45

Pfefferer-Wolf J. Die Herausforderung des Anderen. In: Toresini L, Erhard A, Pfefferer-Wolf J, Deutsch-italienische Gesellschaft für Psychiatrische Gesundheit. [Hrsg.]: Die Herausforderung der Ethnopsychiatrie im Grenzgebiet - La sfida dell'etnopsichiatria in terra di confine. Meran: Ed. alpha beta Verl., 2009. S.11-21

Pfefferer-Wolf J. Die Sprache der Sektoren. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.165-178

Plümacher M. Prägnanz und Relevanz - Form als Formwahrnehmung. In: Posner R, Debus S. [Hrsg.]: Prägnanter Inhalt - prägnante Form. Tübingen: Stauffenburg-Verl., 2009. S.65-74 (Zeitschrift für Semiotik; 31.2009,1-2)

Rehme M, Zedler M. Die Leichtigkeit des Seins. In: Sinha JR. [Hrsg.]: Synästhesie der Gefühle: Tagungsband zur Tagung „Die fröhliche Sieben" - Synästhesie, Personifikation und Identifikation (29. November 2008, Hannover). Luxembourg: Synaisthesis, 2009. S.33-46

Rodewald F, Wilhelm-Gößling C. Ich und wir: Trauma, Dissoziation und Identitätserleben. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.136-147

Rosenthal O, Haltenhof H, Seidler KP. Die Behandlung von Patienten mit einer lang andauernden schizophrenen Psychose in der psychiatrischen Tagesklinik. In: Ziegenbein M, Machleidt W, Brüggemann BR, Wessels A, Haltenhof H. [Hrsg.]: Schizophrenie - Frühintervention und Langzeitbegleitung. Lengerich, Westf: Pabst Science Publishers, 2009. S.96-107

Schäfke W. Videospiele als Text aus der Perspektive der Editionswissenschaft. In: Posner R, Debus S. [Hrsg.]: Diagrammatische Zeichen. Tübingen: Stauffenberg Verl., 2009. S.355-371 (Zeitschrift für Semiotik; 31,3-4)

Schlimme JE, Emrich HM. Normale oder gestörte Persönlichkeit? Theoretische Überlegungen zur psychiatrischen Grenze der normalen Persönlichkeit und der Persönlichkeitsstörung im therapeutischen Alltag. In: Haltenhof H, Schmid-Ott G, Schneider U. [Hrsg.]: Persönlichkeitsstörungen im therapeutischen Alltag. Lengerich u.a.: Pabst Science Publ, 2009. S.333-349

Schlimme JE, Emrich HM. Persönlichkeitsstörungen und sexuelle Funktionsstörungen. In: Haltenhof H, Schmid-Ott G, Schneider U. [Hrsg.]: Persönlichkeitsstörungen im therapeutischen Alltag. Lengerich u.a.: Pabst Science Publ, 2009. S.180-200

Schlimme JE. Über die Verständnislosigkeit. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.20-28

Schlimme JE. Vom Paradigma zur Botschaft - Zur Unverständlichkeit im psychiatrischen Wissen der Schizophrenie. In: Ziegenbein M, Machleidt W, Brüggemann BR, Wessels A, Haltenhof H. [Hrsg.]: Schizophrenie - Frühintervention und Langzeitbegleitung. Lengerich, Westf: Pabst Science Publishers, 2009. S.129-138

Seidler KP, Garlipp P. Wandel und Kontinuität tagesklinischer Behandlung. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.300-312

Semmelhaack S, Haltenhof H, Ziegenbein M. Arzneimittelsicherheit im psychiatrischen Alltag. In: Ziegenbein M, Machleidt W, Brüggemann BR, Wessels A, Haltenhof H. [Hrsg.]: Schizophrenie - Frühintervention und Langzeitbegleitung. Lengerich, Westf: Pabst Science Publishers, 2009. S.282-291

Sieberer M, Callies IT, Machleidt W, Ziegenbein M. Die psychiatrische Begutachtung von Menschen mit Migrationshintergrund. In: Ziegenbein M, Machleidt W, Brüggemann BR, Wessels A, Haltenhof H. [Hrsg.]: Schizophrenie - Frühintervention und Langzeitbegleitung. Lengerich, Westf: Pabst Science Publishers, 2009. S.245-254

Sieberer M, Calliess IT. Sprache des Körpers - Ausdruck der Seele: körperliche Aktivität und psychisches Wohlbefinden bei Migranten. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.199-206

Sieberer M. Antidepressiva und Neuroleptika bei älteren Menschen mit Demenzerkrankungen. In: Glaeske G, Schicktanz C, Janhsen K. [Hrsg.]: GEK-Arzneimittel-Report 2009: Auswertungsergebnisse der GEK-Arzneimitteldaten aus den Jahren 2007 bis 2008. 1. Aufl. Sankt Augustin: Asgard, 2009. S.136-148 (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. GEK Edition; 38)

Sieberer M. Ergotherapie bei psychischen Erkrankungen. In: Kemper Claudia, Sauer Kristin, Glaeske Gerd. [Hrsg.]: Auswertungsergebniss der GEK-Heil- und Hilfsmitteldaten aus den Jahren 2007 und 2008. St. Augustin: Asgard-Verl, 2009. S.146-159 (GEK-Heil- und Hilfsmittel-Report; 2009; GEK-Edition; 72)

Söffing C, Emrich HM. Das Kandinsky-Projekt - eine synästhetische Farblicht-Installation. In: Sinha JR. [Hrsg.]: Synästhesie der Gefühle: Tagungsband zur Tagung „Die fröhliche Sieben" - Synästhesie, Personifikation und Identifikation (29. November 2008, Hannover). Luxembourg: Synaisthesis, 2009. S.94-113

Suzuki J, Halpern JH, Passie T, Huertas PE. Hallucinogenes. In: Cohen LM, Collins FL, Young A, McChargue DE, Leffingwell TR, Cook KL. [Hrsg.]: Pharmacology and treatment of substance abuse: evidence- and outcome-based perspectives. 1. Aufl. New York: Routledge, 2009. S.393-417 (Counseling and Psychotherapy)

Te Wildt BT, Ohlmeier MD, Schlimme JE. Authentizität und Medialität: das postmoderne Ich im Spannungsfeld zwischen individuellem und kollektivem Selbst. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.57-82

te Wildt BT. Internetabhängigkeit - Symptomatik, Diagnostik und Therapie. In: Batthyány D, Pritz A. [Hrsg.]: Rausch ohne Drogen: substanzungebundene Süchte. 1. Aufl. Wien: Springer, 2009. S.257-280

Trautsch C. Semiotisch relevante Lehre an den Hochschulen Deutschlands, Österreichs und der Schweiz. In: Posner R, Debus S. [Hrsg.]: Diagrammatische Zeichen. Tübingen: Stauffenberg Verl., 2009. S.372-408 (Zeitschrift für Semiotik; 31,3-4)

van Heusden B. Künsterische Prägnanz. In: Posner R, Debus S. [Hrsg.]: Prägnanter Inhalt - prägnante Form. Tübingen: Stauffenburg-Verl., 2009. S.9-29 (Zeitschrift für Semiotik; 31.2009,1-2)

Verstegen J. Prägnanz als Singularität von Zeichen: das Beispiel Tizians. In: Posner R, Debus S. [Hrsg.]: Prägnanter Inhalt - prägnante Form. Tübingen: Stauffenburg-Verl., 2009. S.31-45 (Zeitschrift für Semiotik; 31.2009,1-2)

Vogel R. Das optimale Zeichen. In: Posner R, Debus S. [Hrsg.]: Prägnanter Inhalt - prägnante Form. Tübingen: Stauffenburg-Verl., 2009. S.75-85 (Zeitschrift für Semiotik; 31.2009,1-2)

Walter U, Salman R, Krauth C, Machleidt W. Migranten gezielt erreichen. In: Ziegenbein M, Machleidt W, Brüggemann BR, Wessels A, Haltenhof H. [Hrsg.]: Schizophrenie - Frühintervention und Langzeitbegleitung. Lengerich, Westf: Pabst Science Publishers, 2009. S.221-231

Wedegaertner F, Geyer S. Wenn Zahlen rauschen statt sprechen. Von der Problematik der epidemiologischen Bewertung psychischer und körperlicher Befunde am Beispiel einer Sekundärdatenanalyse. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.189-198

Wedegaertner F. Die Qualität des ärztlichen Urteils bei der Einschulung: Was nutzen die Daten aus seelischen und körperlichen Merkmalen bei der Schuleingangsuntersuchung? Saarbrücken: VDM-Verl., 2009. 132 S.

Wedegärtner F, Wedegärtner C, Müller-Thomsen T, Bleich S. Erhöhter Behandlungsaufwand bei stärkerer Krankheitsausprägung? Untersuchungen in einer psychiatrischen Institutsambulanz nach den Kriterien der „Integrierten Versorgung". In: Elgeti H. [Hrsg.]: Psychiatrie in Niedersachsen 2010: Band 3. Bonn: Psychiatrie-Verlag, 2009. S.217-223

Werry C, Bartusch S, Elgeti H. Treten rechtliche Betreuungen an die Stelle sozialpsychiatrischer Langzeitbegleitung? In: Ziegenbein M, Machleidt W, Brüggemann BR, Wessels A, Haltenhof H. [Hrsg.]: Schizophrenie - Frühintervention und Langzeitbegleitung. Lengerich, Westf: Pabst Science Publishers, 2009. S.191-198

Wessels A, Melchinger H. Integrierte Versorgung für Langzeit-Psychiatrie-Erfahrene. In: Ziegenbein M, Machleidt W, Brüggemann BR, Wessels A, Haltenhof H. [Hrsg.]: Schizophrenie - Frühintervention und Langzeitbegleitung. Lengerich, Westf: Pabst Science Publishers, 2009. S.328-333

Wildgen W. Die Prägnanztheorie als Basis der Semiotik von René Thom. In: Posner R, Debus S. [Hrsg.]: Prägnanter Inhalt - prägnante Form. Tübingen: Stauffenburg-Verl., 2009. S.87-104 (Zeitschrift für Semiotik; 31.2009,1-2)

Wilhelm-Gößling C. Ich oder wir? Die Versprachlichung komplexer dissoziativer Phänomene. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.148-159

Wilkening A, Lühmann M, Haltenhof H. Angst, Depressivität und Lebensqualität von sportlich aktiven und sportlich inaktiven Multiple-Sklerose-Patienten. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.214-223

Wünsch M. Vertrautes Neuland - ästhetische Dynaminierungsprozesse und produktiver (Neu-) Konformismus: eine kultursemiotische Analyse phantastischer Bildschirmwelten. In: Posner R, Debus S. [Hrsg.]: Prägnanter Inhalt - prägnante Form. Tübingen: Stauffenburg-Verl., 2009. S.133-135 (Zeitschrift für Semiotik; 31.2009,1-2)

Zedler M, Emrich HM. Die Bedeutung der Synästhesie für die Wissenschaft. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.122-125

Ziegenbein M, Bartusch S. Psychiatrie an der Medizinischen Hochschule Hannover - Sozialpsychiatrische Inhalte in der Aus-, Weiter- und Fortbildung. In: Elgeti H. [Hrsg.]: Psych-

iatrie in Niedersachsen 2010: Band 3. Bonn: Psychiatrie-Verlag, 2009. S.134-138

Ziegenbein M. Wechselwirkungen von Arbeit und seelischer Gesundheit - Macht Arbeitslosigkeit krank? In: Elgeti H. [Hrsg.]: Psychiatrie in Niedersachsen 2010: Band 3. Bonn: Psychiatrie-Verlag, 2009. S.92-95

Zumbansen L. Zur Produktivität ikonischer Zeichenpraxis in virtuellen Spielwelten. In: Posner R, Debus S. [Hrsg.]: Prägnanter Inhalt - prägnante Form. Tübingen: Stauffenburg-Verl., 2009. S.137-144 (Zeitschrift für Semiotik; 31.2009,1-2)

Herausgeberschaften

Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: Zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. 314 S.

Garlipp P, Haltenhof H. [Hrsg.]: Seltene Wahnstörungen: Psychopathologie, Diagnostik, Therapie. Heidelberg: Steinkopff, 2010. XII, 196 S.

Passie T, Dierssen O. [Hrsg.]: Friedrichs,H.: Die Psychologie des Meskalinrausches. 1. Aufl. Berlin: VWB, Verl. für Wiss. und Bildung, 2009. XX, 187 S.

Posner R, Debus S. [Hrsg.]: Diagrammatische Zeichen. Tübingen: Stauffenberg Verl., 2009. 250 S. (Zeitschrift für Semiotik; 31,3-4)

Posner R, Debus S. [Hrsg.]: Prägnanter Inhalt - prägnante Form. Tübingen: Stauffenberg Verl., 2009. 215 S. (Zeitschrift für Semiotik; 31,2)

Posner R, Debus S. [Hrsg.]: Zeitschrift für Semiotik: Register der Jahrgänge 1-30 (1979-2008). Tübingen: Stauffenberg Verl., 2009. 558 S. (Zeitschrift für Semiotik; Jubiläumsbd.)

Toresini L, Erhard A, Pfefferer-Wolf J. [Hrsg.]: Die Herausforderung der Ethnopsychiatrie im Grenzgebiet - La sfida dell'etnopsichiatria in terra di confine. Meran: Ed. alpha beta Verl., 2009. 213 S.

Ziegenbein M, Machleidt W, Brüggemann BR, Wessels A, Haltenhof H. [Hrsg.]: Schizophrenie - Frühintervention und Langzeitbegleitung. Lengerich, Westf: Pabst Science Publishers, 2009. 400 S.: Ill., graph. Darst.

Abstracts

2009 wurden 75 Abstracts publiziert.

Habilitationen

te Wildt, Bert (PD Dr. med.): Zur psychopathologischen Phänomenologie und Nosologie von Internetabhängigkeit

Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.): Umhabilitation von der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg an die Medizinische Hochschule Hannover

Promotionen

Wenzel, Claudia (Dr. med.): Die Bedeutung oligoklonaler Banden im Liquor bei Patienten mit Gilles de la Tourette-Syndrom

Goseberg, Eva-Maria (Dr. med.): Suchterkrankungen und Traumatisierung bei Erwachsenen ADHS-Patienten

Dieckmann, Jesper (Dr. med.): Zur (Psycho-)Pharmakologie halluzinogener Tryptaminderivate

Stöckigt, Barbara (Dr. med.): Behandlungskonzepte spiritueller Heiler für Psychose-Kranke in Ostafrika

Edrich, Emma Katharina (Dr. med.): Einfluss von Diacetylmorphin (Heroin) und Methadon bei Drogenabhängigen auf ereigniskorrelierte Hirnpotentiale bei Aufmerksamkeitsprozessen

Hanschmidt, Annika (Dr. med.), Wilhelm, Annika (Dr. med.) (Gemeinschaftsdissertation): Untersuchungen zu kognitiven Dysfunktionen mit Hilfe ereigniskorrelierter Potentiale bei Anorexia nervosa Patientinnen.

Plümer, Sara (Dr. med.): Ein evaluierender Vergleich von Persönlichkeitsmerkmalen bei Synästhetikern

Diplome

Schmid, Christian: Enthogene – Gottes Werk oder Teufels Beitrag?

Buchborn, Tobias: Halluzinogene Therapie: Eine tierexperimentelle Annäherung.

Kaluza, Daria: „Ich bin Synästhetiker" - Zur Bedeutung des wissenschaftlich etikettierten Synästhesiephänomens für Synästhetiker

Wissenschaftspreise

Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.): Forschungspreis des

Norddeutschen Suchtforschungsverbundes für die Arbeit "Promoter specific methylation of the dopamine transporter gene is altered in alcohol dependence and associated with craving "

Wenzel, Claudia (Dr. med.): Travel Award („Early Career Scholarship") der Tourette Syndrome Association, Inc. (TSA) anlässlich des 5th International Scientific Symposium, New York City: Oligoclonal bands in CSF in patients with Tourette´s Syndrome

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.): Vorstand „AG Cannabis als Medizin" (ACM); Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Tourette-Gesellschaft Deutschland; 1. Vorsitzende der „International Association for Cannabis as Medicine" (IACM); Gründungsmitglied der "European Society for the Study of Tourette Syndome" (ESSTS); Gutachtertätigkeit für diverse namhafte Fachzeitschriften

Elgeti, Hermann (Dr. med.): Mitherausgeber der „Sozialpsychiatrischen Informationen"; Herausgeber des Jahrbuchs „Psychiatrie in Niedersachsen"

Debus, Stefan (PD Dr. rer. biol. hum): Vorstandsmitglied in der Deutschen Gesellschaft für Soziale Psychiatrie (DGSP); Herausgeberschaft der „Zeitschrift für Semiotik; Herausgeberschaft der Buchreihe „Probleme der Semiotik"

Calliess, Iris Tatjana (PD Dr.med.): Mitglied des wissenschaftlichen Komitees der Dt. Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Mitglied des Core Scientific Committee der European Psychiatric Association (EPA)

Garlipp, Petra (Prof. Dr. med.): Koordinator des Bündnisses gegen Depressionen in der Region Hannover

Seidler, Klaus-Peter (Dipl.-Psych.): Mitglied des Fachbeirats der Zeitschrift „PERSON"

Patente

Passie, Torsten (PD Dr. med.):Methods and Kits for treating cluster headache disorders. Filed September 17, 2008, serial number 61/097, 773t

Arbeitsbereich Klinische Psychologie in der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

Leiter: Prof. Dr. Dipl.-Psych. Uwe Hartmann
Tel.: 0511 / 532-2407 • E-Mail: hartmann.uwe@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de

Forschungsprofil

Der Arbeitsbereich Klinische Psychologie in der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie verfolgt hautpsächlich zwei Forschungsschwerpunkte:

1. Klinisch-psychologische Forschung im engeren Sinn, darunter v.a.:
• Psychotherapieforschung, speziell zur stationären Psychotherapie
• Neuropsychiatrische Modulation von Affekt, Stimmung und Depression

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

Neuropsychiatrische Modulation von Affekt, Stimmung und Depression

Vor wenigen Jahren (2007) hat sich die internationale Forschungsgruppe „Neuropsychiatrische Modula-tion von Affekt, Stimmung und Depression" unter der Leitung von Prof. Dr. Tillmann Krüger und PD Dr. Axel Wollmer (Basel) formiert. Ziel des gemeinsamen Forschungsschwerpunktes ist die Erforschung psychoneurobiologischer Mechanismen der Regulation von Affekt und Stimmung mit einem Schwerpunkt auf bisher kaum untersuchte Aspekte wie z.B. dem vestibulären System oder dem sog. „facial feedback" System. Neben grundlagenwissenschaftlicher Fragestellungen werden insbesondere auch die klinische Anwendbarkeit überprüft, so z.B. in der multizentrisch durchgeführten Studie zur adjuvanten Behandlung von Botulinum-Toxin A bei depressiven Störungen (registriert unter ClinicalTrials.gov NCT00934687).

Hintergrund dieser Studie ist, dass Emotionen gemeinsam mit psychomotorischen und psychovegetativen Phänomenen auftreten. Man geht heute von einer Wechselwirkung aus, bei der sich emotionale Zustände und ihre motorischen und vegetativen Korrelate gegenseitig verstärken (1). Diese Wechselwirkung wird in Entspannungsverfahren wie zum Beispiel der progressiven Muskelrelaxation genutzt. Durch körperliche Entspannung kommt es nach dem Prinzip der reziproken Hemmung zu einer Abmilderung psychischer Anspannung. In der Mimik wird die Wechselwirkung von Emotionen und Psychomotorik besonders deutlich. Sie kann Emotionen mit hoher Präzision ausdrücken und über ein sog.

„facial feedback" zur Verstärkung und Aufrechterhaltung oder Abmilderung und Unterbrechung beitragen (2). Über Spiegelung und Nachahmung im sozialen Kontakt kann die Mimik wesentlich zur zwischenmenschlichen Verständigung beitragen. Unter experimentellen Bedingungen ist es möglich, über die Mimik das affektive Erleben und entsprechende Gehirnaktivitäten maßgeblich zu beeinflussen (3). Man weiß, dass negative Emotionen wie Ärger, Wut, Angst und Trauer mit einer Aktivierung von Gesichtsmuskeln im Bereich der Glabella, der Musculi corrugatores supracilii und des Musculus procerus einhergehen (1, 4). Bei Personen mit depressiven Störungen kann eine übermässige Aktivierung dieser Muskeln beobachtet werden (5). Durch Injektion von Botulinum-Toxin A in die Musculi corrugatores supracilii und den Musculus procerus kann ihre Aktivität lang anhaltend gehemmt werden. Dieser Effekt wird für die Korrektur von kosmetisch störenden Glabellafalten genutzt; Botulinum-Toxin A ist für diese Indikation zugelassen.

Eine erste Fallserie, in der 10 Patientinnen mit depressivem Syndrom mit Botulinum-Toxin A Injektionen in die Glabellaregion behandelt wurden, hat sich das depressive Syndrom bei 9 Patienten vollständig und in einem Fall teilweise zurückgebildet (6). Diese Untersuchung ist jedoch präliminären Charakters und ohne Placebokontrolle und Verblindung durchgeführt worden. Sie liefert aber einen ersten Hinweis für einen möglichen stimmungsaufhellenden Effekt durch Injektion von Botulinum-Toxin A in die Musculi corrugatores supracilii und den Musculus procerus. Zur Erklärung eines solchen Effekts kommen verschiedene Mechanismen in Frage:

(1) Der kosmetische Effekt der Behandlung kann positiv auf das Selbstbild wirken.

(2) Der veränderte Gesichtsausdruck kann positive soziale Interaktionen erleichtern.

(3) Die veränderte Propriozeption der Gesichtsmuskulatur kann im Sinne des „facial feedback" direkt zu einer Stimmungsaufhellung führen.

Möglicherweise tragen mehrere Aspekte zu dem beobachteten Effekt bei. Eine fMRI-Studie konnte zeigen, dass die willkürliche Aktivierung der Musculi corrugatores supracilii und des Musculus procerus durch Zusammenziehen der Augenbrauen zu einer Aktivierung von limbischen Gehirnstrukturen führt, die an der Regulation von Emotionen beteiligt sind und dass diese Aktivierung schwächer ausfällt, wenn die Bewegung durch Injektion von Botulinum-Toxin A unmöglich gemacht wird (7). Dieser Befund weist darauf hin, dass propriozeptive Afferenzen aus dem Gesicht einen Einfluss auf die Aktivität emotionsrelevanter Gehirnregionen haben. Das laufende Forschungsvorhaben überprüft erstmals unter kontrollierten und randomisierten Bedingungen die Effekte einer Botulinum-Toxin A-Injektion in die Glabellaregion auf Stimmung und Affekt. Diese Untersuchung soll dabei nicht nur Vorlage für größere, multizentrische klinische Studien, sondern auch Ausgangspunkt für weitere grundlagenwissenschaftliche Forschungsprojekte im Bereich der funktionellen Bildgebung von Affekt und Stimmung sein. Das Forschungsprojekt könnte die Entwicklung adjuvanter therapeutischer Optionen in der Behandlung depressiver Störungen vorantreiben, die derzeit auf Platz 1 der Liste der am meisten behindernden Erkrankungen der WHO stehen („Years of life lived with disability" World Health Report 2001 der WHO).

Ein zweites Projekt dieses Forschungsschwerpunktes beschäftigt sich derzeit mit dem menschlichen Gleichgewichtsorgan. Aus der praktischen Erfahrung sind die Wechselwirkungen zwischen dem vestibulären System und dem psychischen Befinden seit langem bekannt (z.B. Beschleunigung und Euphorie/Heiterkeit oder Schwindel und Angst). Valide Unersuchungen hierzu fehlen jedoch völlig. In der Psychiatrie wurden vor allem im frühen 19 Jahrhundert hochtourige Rotationen in Cox's Chair zur Durchbrechung psychomotorischer Erregungszustände durchgeführt1. Daher stammt der Begriff der „Spinnwinde" oder „Klapsmühle" für psychiatrische Kliniken. Anekdoten besagen, dass das Behandlungsgerät benutzt worden sei und bei wiederholter Anwendung positive Effekte auf die Stimmung gehabt habe. Heute werden vereinzelt Schaukelbetten zur Behandlung von Unruhezuständen bei dementen Patienten eingesetzt.

Im zentralen Nervensystem bestehen Projektionen von vestibulären Kernen im Hirnstamm zu kortikalen und subkortikalen Hirnregionen, die an der Regulation von Affekt und Stimmung beteiligt sind (8). Dazu gehören insbesondere die Inselregion, das Cingulum, der Hippocampus und der Nucleus parabrachialis. Des Weiteren bestehen noradrenerge und serotonerge Projektionen vom Nucleus raphe dorsalis und dem Locus coeruleus, die ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Regulation von Affekt und Stimmung spielen, zu vestibulären Kernen im Hirnstamm (9). Diese Verschaltungen

könnten neurobiologische Korrelate der Beziehung zwischen vestibulärer Stimulation und Affektivität darstellen. Dementsprechend belegen klinische Beobachtungen eine hohe Koinzidenz zwischen Schwindel und psychischen Symptomen, wie z.B. Angst oder auch depressiven Verstimmungen. Neuere Arbeiten belegen, dass die Stimmung Einfluss auf die Fähigkeit hat, das Gleichgewicht zu halten. Ausserdem konnte gezeigt werden, dass bei depressiven Episoden eine Seitenasymmetrie der Aktivität vestibulärer Kerngebiete auftritt (10). Umgekehrt können Funktionsstörungen des vestibulären Systems Angst und depressive Symptome auslösen (8). Im Rahmen einer neurologisch-vestibulären Rehabilitation kommt es zu einer gleichzeitigen Reduktion psychiatrischer Begleitsymptome, und Antidepressiva von SSRI-Typ können zur Behandlung von Schwindel eingesetzt werden. Diese Befunde sprechen für eine relevante Wechselwirkung zwischen dem vestibulären System und Stimmung und Affekt.

In dem aktuellen Projekt wurden kürzlich durch die Psychologie-Doktorandin Lotta Winter umfassende Untersuchungen am weltweit einzigen 3D-Drehstuhl sowie an einem sog. Hexapod bei der kooperie-renden Arbeitsgruppe von Prof. D. Straumann an der Klinik für Neurologie des Universitätsspitals Zürich durchgeführt. Dabei wurden unter unterschiedlichen Bedingungen einmalig und repetitiv das vestibuläre System gesunder Männer und Frauen gezielt rotatorischen oder translationalen Reizen ausgesetzt und kurz- und mittelfristige Effekte auf Affekt und Stimmung, auf das autonome Nervensystem und auf die Stresshormonachse (HPA-Achse) untersucht. Dabei sollte speziell die Hypothese überprüft werden, ob die bereits im Vorfeld explorativ ermittelte vestibuläre Stimulation positive Effekte auf Affekt und Stimmung und eine Modulation des autonomen Nervensystems und der Stresshormonachse bewirken kann. Perspektivisch sollen diese grundlegenden physiologischen Erkenntnisse auch für die klinische Anwendung an Patientengruppen überprüft werden. Erste Auswertungen der umfassenden Datensätze deuten auf differentielle Effekte in Abhängigkeit der einzelnen Stimulationsmodi hin, die nun weiter analysiert werden und mit den biopsychologischen Variablen in Beziehung gesetzt werden.

1. M. Alam, K. C. Barrett, R. M. Hodapp, K. A. Arndt, J Am Acad Dermatol 58, 1061 (Jun, 2008).
2. D. N. McIntosh, Motivation and Emotion 20, 121 (1996).
3. F. Strack, L. L. Martin, S. Stepper, J Pers Soc Psychol 54, 768 (May, 1988).
4. D. M. Sloan, M. M. Bradley, E. Dimoulas, P. J. Lang, Biol Psychol 60, 79 (Sep, 2002).
5. G. E. Schwartz, P. L. Fair, P. Salt, M. R. Mandel, G. L. Klerman, Science 192, 489 (Apr 30, 1976).
6. E. Finzi, E. Wasserman, Dermatol Surg 32, 645 (May, 2006).
7. A. Hennenlotter et al., Cereb Cortex 19, 537 (Mar, 2009).
8. R. G. Jacob, J. M. Furman, Curr Opin Neurol 14, 41 (Feb, 2001).
9. T. Stephan et al., Neuroimage 26, 721 (Jul 1, 2005).
10. A. M. Soza Ried, M. Aviles, Neuroscience 144, 128 (Jan 5, 2007).

Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.) ; Kooperationspartner: Wollmer, Axel (PD Dr. med.), Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel, Schweiz. Straumann, Dominik (Prof. Dr. med.), Neurologische Klinik, Universitätsspital Zürich, Schweiz ; Förderung: Gottfried und Julia Bangerter-Rhyner-Stiftung, Basel, Schweiz.

Weitere Forschungsprojekte

Physiologische Bedeutung von Prolaktin für reproduktive Funktionen bei Frauen

Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Leeners, B., Egli, M. (Zürich); Förderung: Herrmann Klaus-Stiftung (Zürich)

Effekte experimenteller vestibulärer Stimulation auf Affekt und Stimmung beim Menschen

Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Straumann, D. (Zürich), Hartmann, Uwe, Winter, Lotta; Förderung: Herrmann Klaus-Stiftung, Zürich, Schweiz

Clostridium botulinum Typ A Neurotoxinkomplex zur adjuvanten Behandlung von depressiven Störungen – Eine randomisierte, kontrollierte Pilotstudie

Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wollmer, A., Winter, Lotta (Dipl.-Psych.); Förderung: Gottfried und Julia Bangerter-Rhyner-Stiftung, Basel, Schweiz

Modulation menschlichen Sexual- und Sozialverhaltens durch intranasale Neuropeptid-Gaben

Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Deiter, F., Behnia, B., Bergmann, W., Hartmann, U.; Förderung: Grant for Medical Research 2008 of the European Society of Sexual Medicine

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.); Kooperationspartner: Steinkampf, U; Rüffer-Hesse, C. (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.); Kooperationspartner: Steinkampf, U; Rüffer-Hesse, C. (Dr. med.); Förderung: Industrie

Klinische doppelblinde Studie zur Prüfung von Vertraglichkeit und Wirksamkeit von Tramadol bei Männern mit vorzeitigen Samenerguss

Projektleitung: Philippsohn, Susanne (Dr. med.), Hartmann, Uwe (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

Online-Studien zur Erforschung des Gefühls sexueller Befriedigung durch Geschlechtsverkehr und Masturbation bei Frauen und Männern sowie zum Zusammenhang zu Parametern des sexuellen Verlangens

Projektleitung: Philippsohn, Susanne (Dr. med.)

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.), 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 (PD Dr. med.), Freiburg

Neue Konzepte und Strategien in der Therapie von sexuell gestörten Paarbeziehungen. Projektteil I: Theoretische und empirische Untersuchung zu den Faktoren sexueller Zufriedenheit in langfristigen Paarbeziehungen.

Projektleitung: Hartmann, Uwe (Prof. Dr.), Wuttig, Daniela (Dipl.-Psych.), Kobs, Julia (Dipl.-Psych.)

Placeboeffekte in der Sexualmedizin: Modulation sexueller Appetenz und Funktion durch Kognitionen

Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr.), de Boer, Claas (cand. psych.)

Originalpublikationen

Hartmann U, Wuttig D. Sexuelle Störungen der Frau: Diagnostik und Therapie der Appetenzstörungen. Gyne 2009;30(4):6-12

Hartmann U. Aspects of psychosomatic medicine and current treatment options in male sexual dysfunction. MMW Fortschr Med 2009;151(36):34-37

Hartmann U. Sexuelle Funktionsstörungen. Betrachtungen aus der Perspektive der ambulanten Praxis. 1. Überblick. Gynäkologische Praxis 2009;33:115-127

Hartmann U. Sexuelle Funktionsstörungen. Betrachtungen aus der Perspektive der ambulanten Praxis. 1. Diagnostik und Therapie. Gynäkologische Praxis 2009;33:311-322

Hartmann U. Sigmund Freud and his impact on our understanding of male sexual dysfunction. J Sex Med 2009;6(8):2332-2339

Hartmann UH. Words of wisdom. Re: Persistent genital arousal disorder in women: case reports of association with anti-depressant usage and withdrawal. Eur Urol 2009;55(5):1233-1235

Krüger TH, Schiffer B. Neurocognitive and Personality Factors in Homo- and Heterosexual Pedophiles and Controls. J Sex Med 2009;DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01564.x

Krüger THC, Winter L. Neurobiologische Grundlagen sexuellen Bindungsverhaltens beim Menschen. Blickpunkt DER MANN 2008;7(2):28-33

Schiffer B, Gizewski E, Krüger T. Reduced neuronal responsiveness to visual sexual stimuli in a pedophile treated with a long-acting LH-RH agonist. J Sex Med 2009;6(3):892-894

Simon A, Hartmann U, Schulz W. Therapiemotivation alkoholabhängiger Patienten in qualifizierter Entzugsbehandlung. Suchttherapie 2009;10(03):131-135

Buchbeiträge, Monografien

Hartmann U, Passie T. Persönlichkeitsstörungen und sexuelle Funktionsstörungen. In: Haltenhof H, Schmid-Ott G, Schneider U. [Hrsg.]: Persönlichkeitsstörungen im therapeutischen Alltag. Lengerich u.a.: Pabst Science Publ, 2009. S.180-200

Krüger THC. Neurobiologische Grundlagen sexuellen Bindungsverhaltens beim Menschen. In: Dietrich DE, Garlipp P, Debus S, Emrich HM. [Hrsg.]: Welche Sprache hat die Psyche: zur Integration von sozialpsychologischen und biologischen Aspekten der Psychiatrie. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, 2009. S.246-256

Abstracts

2009 wurden keine Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hartmann, Uwe (Prof. Dr.): Präsident der Deutschen Gesellschaft für Sexualmedizin und Sexualtherapie (DGSMT); 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 (Prof. 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 • 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 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"; s.u.). 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".

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 Bildbegungstechniken im Rahmen der neurobiologischen Grundlagenforschung in Kooperation mit der Klinik für Nuklearmedizin (Herr Prof. Knapp, Herr Prof. Berding) abgeschlossen werden.

Im Bereich der funktionellen Bildgebung läuft 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.

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 im praktischen Teil 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

Psychotherapie zur Risikoverminderung bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit (SPIRR-CAD)

Theoretischer Hintergrund

Die koronare Herzerkrankung (KHK) und ihre Folgeerkrankungen gehören mit Abstand zu den häufigsten Todesursachen in den Industrienationen (Eurostat-Jahrbuch 2006-2007). Die häufigste Ursache einer KHK ist die Arteriosklerose, auch Arterienverkalkung genannt. Dabei handelt es sich um initial Fettablagerungen in die Koronargefäße, in die sich später Kalk einlagern. Dadurch kommt es im weiteren Verlauf zu Koronargefäßverengungen oder -Verschlüssen, wenn die Gefäßwandablagerung aufbricht und dadurch die Blutversorgung zum Herzmuskel unterbrochen wird. Dies sind die häufigsten Ursachen für einen Herzinfarkt.

Yusuf et al. (Lancet 2004, 364; 937-952) führten eine Fall-Kontroll-Studie bei 30.000 Patienten mit akutem Myokardinfarkt in 52 Ländern durch, welche die bewohnten Kontinente repräsentieren. Es konnte gezeigt werden, dass neben den bekannten koronaren Risikofaktoren wie Rauchen, familiäre Belastung, Bluthochdruck, Diabetes und Fettstoffwechselstörungen weitere Faktoren identifiziert werden konnten. So konnte ebenfalls für das Ernährungs- und Fettverteilungsmuster sowie für die physische Aktivität, aber auch für psychosoziale Faktoren ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Herzinfarktes identifiziert werden. Eine eingehende Analyse der psychosozialen Faktoren konnte zeigen, dass neben familiärem, beruflichem und finanziellem Stress auch psychosoziale Faktoren wie Depression und belastende Lebensereignisse in den letzten 12 Monaten eine bedeutende Rolle für die Entstehung eines Herzinfarktes spielen können.

Ein Fünftel aller Koronarpatienten leiden unter Depressionen, einem Zustand psychischer Niedergeschlagenheit. Aktuelle kardiologische Behandlungsleitlinien empfehlen daher bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit eine routinemäßige Untersuchung auf depressive Symptome und eine angemessene Therapie bei Patienten mit Depressionen von Krankheitswert. Mehrere multizentrische Studien konnten jedoch bisher einen günstigen Effekt antidepressiver Therapien (SADHART-Studie: Pharmakotherapie; ENRICHD: Verhaltenstherapie; CREATE: Interpersonelle Psychotherapie) nicht sicher nachweisen (Swenson et al., Am J Cardiol 2003; Berkman et al., JAMA 2003; Lespérance et al., JAMA 2007). In einer Meta-Analyse zur Wirksamkeit von 42 Psychotherapiestudien an Patienten mit KHK konnte eine kurzfristige Mortalitätsreduktion und langfristig eine Verminderung kardialer Ereignisse in Folge von Psychotherapie postuliert werden. Dabei scheint der Stressreduktion eine Schlüsselrolle zuzukommen, da nur in den Studien, die eine effektive Stressreduktion in der Wahrnehmung der Patienten erreichten, eine signifikante Mortalitätsreduktion belegt werden konnte. Hier setzt die bundesweit durchgeführte Behandlungsstudie (SPIRR-CAD = A Stepwise Psychotherapy Intervention for Reducing Risk in Coronary Artery Disease) an.

Rahmenbedingungen der Studie

Zielsetzung der durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) finanzierten multizentrischen, randomisiert und kontrollierten SPIRR-CAD-Studie ist die Prüfung des Effekts einer speziell entwickelten psychodynamischen Psychotherapie auf depressive Stimmung (Hauptzielkriterium). Daneben sollen bestimmte zu Depression und vorzeitigem Herztod prädisponierende Persönlichkeitszüge, Krankheitsverhalten und Lebensqualität sowie körperliche Herz-Kreislauf-Risikofaktoren, Krankheits-Komplikationen und Versorgungskosten auf ihre Bedeutung hin untersucht werden. An 10 vorwiegend universitären Zentren sollen im Ganzen mindestens 10.000 Patienten hinsichtlich depressiver Symptome voruntersucht und 569 depressive Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Inhalt und Ablauf der Studie

Neben der üblicherweise durchgeführten kardiologischen Behandlung der KHK-Patienten werden die nach HADS-D-Kriterien positiv für Depression gescreenten Patientinnen und Patienten entweder in eine Kontroll- oder in eine Interventionsbedingung randomisiert. Einschlusskriterien sind Deutschsprachigkeit, stationär behandelte Patien-

tinnen und Patienten im Alter von 18-75 Jahren, Vorliegen einer gesicherten KHK, aktueller Herzkatheterbefund sowie positiver HADS-D Depressionsscore von > 8. Ausschlusskriterien sind eine schwere Herzinsuffizienz (NYHA IV), das Vorliegen einer schweren psychiatrischen oder einer schwerwiegenden körperlichen Erkrankung sowie ein chronisch-entzündliches Leiden.

Die Kontrollbedingung beinhaltet ein einmaliges zusätzliches Beratungsgespräch. Die Patienten in der Interventionsbedingung erhalten drei ausführliche Einzelgespräche und bei weiterhin bestehender Depression eine 25-Stunden andauernde Gruppenpsychotherapie, die verschiedene bewährte Elemente aus anerkannten therapeutischen Verfahren umfasst. Bei jedem Patienten werden Diagnostiktermine einen, sechs, zwölf, achtzehn und vierundzwanzig Monate nach Einschluss in die Studie durchgeführt. Dort werden u.a. der Behandlungseffekt in Bezug auf den Grad der Depression sowie weitere Zielgrössen wie das kardiovaskuläre Risikoprofil, die Lebensqualität, die neuroendokrine Aktivierung, die Herzratenvariabilität, der genetische Polymorphismus und Geschlechterunterschiede betrachtet.

Bis zum Jahresende 2009 konnten die Hälfte (30) aller vorgesehenen Patientinnen und Patienten des Studienzentrums Hannover in die Studie eingeschlossen werden. Das Projekt wird für insgesamt 4 Jahre gefördert. Erste Ergebnisse werden für das Jahr 2013 erwartet.

Projektleitung: Herrmann-Lingen, Christoph (Prof. Dr. med.), Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen, Albus, Christian (PD Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsklinik Köln, Waller, Christiane (PD Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der MHH; Kooperationspartner: Universitäten Heidelberg, Berlin und Freiburg; TU München, Mainz und Dresden; Städtisches Klinikum Nürnberg; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Sekundärprävention einer Anpassungsstörung bei anhaltendem Tinnitus

Projektleitung: Jäger, Burkard (PD Dr.), Zastrutzki, Sarah (Dipl.-Psych.), Kröner-Herwig, Birgit (Prof. Dr.), Klinische Psychologie und Psychotherapie, Georg-August-Universität Göttingen; Kooperationspartner: Lenarz, Thomas (Prof. Dr.), Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde; Krauth, Christian (PD Dr.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung; Förderung: BMBF

„Studie zum Zusammenhang über Migration, Akkulturation und seelische Gesundheit" im Rahmen der Sprechstunde für seelische Gesundheit von Migranten.

Projektleitung: Calliess, Iris (PD Dr. med.), Behrens, Katharina (Dr. rer.biol.hum. Dipl.-Psych.); Kooperationspartner: Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie

Erforschung der Beeinflussbarkeit objektiver und subjektiver Kriterien des Schmerzerlebens bei Gesunden.

Projektleitung: Henniger, Stefan (Dr. med.), Jäger, Burkard (PD Dr. rer.nat.), Gündel, Harald (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schwegler, Kyrill (Dr. med.), Psychiatrische Poliklinik, PUK/Universitätsspital Basel; Bernateck, Michael (PD Dr. med.), Interdisziplinäre Schmerzambulanz/MHH; Karst, Matthias (Prof. Dr. med.), Interdisziplinäre Schmerzambulanz/MHH

Linksventrikuläre Hypertrophie und Remodeling unter DPP4 Hemmung: Visualisierung des Neuropeptid Y / Y1-Rezeptorsystems mittels molekularer PET-Bildgebung in vivo

Projektleitung: Waller, Christiane (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Berding, Georg (Prof. Dr.), Nuklearmedizin der MHH; von Hörsten, Stefan (Prof. Dr.), Franz-Penzoldt-Zentrum, Experimentelle Therapie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen; Probiodrug AG, Halle/Saale; Förderung: Wiedeking-Stipendium

Das zwischenmenschliche Bindungssystem und emotionale Konfliktlösung – eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Untersuchung des Effektes einer intranasalen Einmalgabe von Oxytocin

Projektleitung: Gündel, Harald (Prof. Dr.), Waller, Christiane (PD Dr.); Kooperationspartner: Schardt, Dina (Dr. rer. nat.), Abteilung für Neuroradiologie; Wittfoth, Matthias (Dr. rer.nat.), Abteilung für Neurologie

Einfluss von Stress auf die NPY-DPP4-Achse bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und depressiver Komorbidität.

Projektleitung: Waller, Christiane (PD Dr.), Gündel, Harald (Prof. Dr.); Kooperationspartner: von Hörsten, Stefan (Prof. Dr.), Franz-Penzoldt-Zentrum, Experimentelle Therapie, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen; Probiodrug AG, Halle/Saale; Förderung: DFG

Burn-out und Sekundärtraumatisierung von Ärzten und Pflegepersonal im Rahmen intensivmedizinischer Versorgung mit besonderem Blick auf die Arbeit in einem spezialisierten Verbrennungszentrum

Projektleitung: Jasper, Stefanie (Dipl.-Psych.); Kooperationspartner: Mirastschijski, Ursula (Dr. med. Dr. phil.), Alkhalaf, Hani Mohammed, Rennekampff, Hans-Oliver (Prof. Dr.), PHW-Chirurgie

Motivationale Faktoren als Moderatoren für die Effektivität eines ambulanten multidisziplinären Programmes zur Gewichtsreduktion

Projektleitung: Jasper, Stefanie (Dipl.-Psych.), Jäger, Burkard (PD Dr., Dipl.-Psych.); Kooperationspartner: Manns, Michael (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr.), Klinik für Rehabilitationsmedizin

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; 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

Bewegung und Entspannung bei Patientinnen mit Mammakarzinom

Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H. Dipl.-Psych.), Klinik für Rehabilitationsmedizin; Kooperationspartner: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr.), Klinik für Rehabilitationsmedizin, Holthausen-Markou, Sophia (Dr.), FB Psychosomatische Frauenheilkunde; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft

Bedingungen der Tragehäufigkeit und des Nutzens einer Noiseversorgung 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

Originalpublikationen

Bischofberger B, Mollova M, Geyer S, Neises M. Veränderungen der Partnerbeziehung von Frauen nach Brustkrebserkrankung. Geburtsh Frauenheilk 2009;69(12):1091-1096

Bode FJ, Stephan M, Wiehager S, Nguyen HP, Björkqvist M, von Hörsten S, Bauer A, Petersen A. Increased numbers of motor activity peaks during light cycle are associated with reductions in adrenergic alpha(2)-receptor levels in a transgenic Huntington's disease rat model. Behav Brain Res 2009;205(1):175-182

Buchenauer T, Behrendt P, Bode FJ, Horn R, Brabant G, Stephan M, Nave H. Diet-induced obesity alters behavior as well as serum levels of corticosterone in F344 rats. Physiol Behav 2009;98(5):563-569

Buchheim A, Heinrichs M, George C, Pokorny D, Koops E, Henningsen P, O'Connor M -F, Gündel H. Oxytocin enhances the experience of attachment security. Psychoneuroendocrinology 2009;34(9):1417-1422

Callies IT, Ünlü A, Neubauer A, Hoy L, Machleidt W, Behrens K. Hannover Interview »Migration, Akkulturation und seelische Gesundheit« (HMMH): ein innovatives Instrument zur systematischen Erfassung der Risiken und Ressourcen einzelner Migrationsphasen im Hinblick auf seelische Gesundheit. Klinische Diagnostik und Evaluation. Klin Diagn Eval 2009;2(2):145-167

Han J, Grothuesmann D, Neises M, Hille U, Hillemanns P. Quality of life and satisfaction after breast cancer operation. Arch Gynecol Obstet 2009;DOI: 10.1007/s00404-009-1302-y

Neises M, Barolin GS. Gender-spezifische Aspekte in der Psychotherapie. Wien Med Wochenschr 2009;159(11):281-287

Neises M, Ploeger A. Die Psychotraumatologie in der gynäkologischen Onkologie. Ärztl Psychother Psychosom Med 2009;4:140-146

Schefzyk M, Bruder M, Schmiedl A, Stephan M, Kapp A, Wedi B, Raap U. Eosinophil granulocytes: functional differences of a new isolation kit compared to the isolation with anti-CD16-conjugated MicroBeads. Exp Dermatol 2009;18(7):653-655

Schmid-Ott G, Jaeger B, Boehm T, Langer K, Stephan M, Raap U, Werfel T. Immunological effects of stress in psoriasis. Br J Dermatol 2009;160(4):782-785

Schubert C, Neises M, Fritzsche K, Burbaum C, Geser W, Ocana-Peinado FM, Fuchs D, Hass R, Schmid-Ott G. Mood and Fatigue in Everyday Life Are Temporally Related to Cellular Immune Activity. Preliminary Evidence from an Extensive Observation of a Patient with Prior Breast Cancer. Psychopathology 2009;42(1):67-68

von Wietersheim J, Dahme B, Jacobi C, Jäger B, Kersting A, Rustenbach SJ, Salbach-Andrae H, de Zwaan M. Evidenzbasierte Leitlinien zur Bulimia nervosa. PSIMED 2009;20(Sondernr.):15

Buchbeiträge, Monografien

Kastrup M, Machleidt W, Behrens K, Calliess I. Cultural Aspects of Depression. In: The World Psychiatric Association Educational Programme on Depression. [Hrsg.]: Depression in Specific Population Groups. Chêne-Bourg: WPA, 2008. S.208-237 (WPA Educational Programme on Depressive Disorders; 3)

von Johnn I, Gremm B, Neises M. Einfluss von Komplikationen im Geburtsverlauf auf psychosomatische Aspekte im Wochenbett. In: Siedentopf F. [Hrsg.]: Zwischen Tradition und Moderne: psychosomatische Frauenheilkunde im 21. Jahrhundert. Frankfurt am Main: Mabuse-Verl., 2009. S.283-292 (Beiträge zur Jahrestagung ... der DGPFG; 2008)

Abstracts

2009 wurden 24 Abstracts publiziert.

Promotionen

Sonja Alexandra Compõete Botica: Risikofaktoren für Bulimia nervosa und deren funktionaler Zusammenhang. Einstellung zum Körper in Portugal, auf den Azoren und in Deutschland unter besonderer Berücksichtigung urbaner versus ländlicher Lebensumwelt.

Alexander Kugelstadt: Psychosomatik im Zeichen deutscher Zeitungsartikel: Eine systematische Inhaltsanalyse.